

Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin
Direktor : Prof. Dr. Dr. W.J. Kox FRCP
Schumannstraße 20/21, 10117 Berlin
Campus Charité Mitte

„HABILITATION“

Habilitationsschrift zur Erlangung der Lehrbefähigung für das Fach
ANAESTHESIOLOGIE

Vergleichende Untersuchungen des oxydativen Metabolismus der Lunge bei
beatmeten Intensivpatienten: Pneumonie versus nicht-infektiöse Formen des
akuten Lungenversagens

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät Charité
der Humboldt-Universität zu Berlin
von Herrn Dr. med. Mario Hensel
geb. am 12.11.1961 in Leipzig

Dekan: Herr Prof. Dr. med. Dr. h.c. R. Felix

Gutachter: 1. Herr Prof. Dr. G. Benad, Schillingallee 35, 18057 Rostock,
emeritierter Ordinarius, ehem. Direktor der Klinik für Anästhesie
und Intensivmedizin der Universität Rostock

2. Herr Prof. Dr. Dr. B. Lachmann, Erasmus University,
Dept. Of Anaesthesiology, Postbox 1738, 3000 DR Rotterdam/
Netherland

eingereicht: 01.06.2000

Datum der Habilitation: 15.05.2001

Zusammenfassung

Beim akuten Lungenversagen kommt es zur Aktivierung inflammatorischer Reaktionskaskaden unter Einbeziehung von Lungenparenchymzellen sowie von zellulären Elementen des körpereigenen Abwehrsystems wie polymorphkernige Neutrophile oder Makrophagen.

Neben Störungen des pulmonalen Gasaustausches kommt es dabei zu typischen metabolischen Veränderungen, die insbesondere den oxydativen Stoffwechsel der Lunge betreffen. Allerdings sind diese Veränderungen von der Genese der akuten Lungenschädigung (ALI, ARDS, Pneumonie) abhängig.

Die Hypothese, daß das akute Lungenversagen zu einer Erhöhung des intrapulmonalen Sauerstoffverbrauchs führt, konnte nur teilweise bestätigt werden. Während bei beatmeten Patienten mit nosokomialer Pneumonie im Durchschnitt eine Verdreifachung des intrapulmonalen Sauerstoffverbrauchs zu beobachten ist, kommt es bei nicht-infektiösen Formen des akuten Lungenversagens (ALI, ARDS) nur zu einer geringfügigen Erhöhung von VO_2 Lunge, die jedoch kein Signifikanzniveau erreicht.

Der intrapulmonale Sauerstoffverbrauch wird durch den methodenbedingten Unterschied, der sich bei der Bestimmung des globalen Sauerstoffverbrauchs des Körpers zwischen der indirekten Kalorimetrie und dem Fick'schen Prinzip ergibt, repräsentiert. Unter der Voraussetzung einer weitgehenden Standardisierung der zu Grunde liegenden Meßverfahren, erlangt man mit dieser indirekten Methode valide und reproduzierbare Daten, die zur Aufklärung pathophysiologischer Mechanismen beitragen können.

Bei der Anwendung des Fick'schen Prinzips im Rahmen der intensivmedizinischen Routineüberwachung muß beachtet werden, daß bei Krankheitsbildern die mit einem signifikanten Sauerstoffverbrauch durch die Lunge einhergehen, zu niedrige Meßwerte für die VO_2 ermittelt werden. Um eine realistische Darstellung des globalen Sauerstoffverbrauchs des Körpers zu erhalten, sollte deshalb die indirekte Kalorimetrie in der Intensivmedizin vermehrt eingesetzt werden, da bei diesem Verfahren der intrapulmonale Sauerstoffverbrauch berücksichtigt wird.

Die metabolischen Veränderungen sind u.a. dadurch charakterisiert, daß sie vom Vorhandensein bzw. von der Abwesenheit einer infektiösen Lungenschädigung

abhängen. Die Hypothese, daß die Infektion des Lungenparenchyms (Pneumonie) ein entscheidender Faktor für die Veränderungen des pulmonalen Metabolismus ist, konnte somit durch die Ergebnisse der Untersuchungen bestätigt werden.

Es besteht ein Zusammenhang zwischen der Größe des intrapulmonalen Sauerstoffverbrauchs und dem Ausmaß der pneumonischen Infiltrate.

Um infektiöse und nicht-infektiöse Formen des akuten Lungenversagens sicher voneinander Abgrenzen zu können, sollten neben den etablierten klinischen Unterscheidungskriterien auch Befunde von bronchoalveolärer Lavage, thorakaler Computertomographie sowie mikrobiologische Befunde berücksichtigt werden.

Darüberhinaus kann die Zusammensetzung der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit als Indikator für das Ausmaß der inflammatorischen Lungenschädigung dienen. Wichtige deskriptive Parameter sind die Gesamtzellzahl, die Differentialzytologie sowie der Proteingehalt in der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit.

Auch die dritte Hypothese, daß das akute Lungenversagen mit Veränderungen der transpulmonalen Substratutilisation einhergeht, konnte bestätigt werden.

Ebenso wie beim intrapulmonalen Sauerstoffverbrauch, sind Art und Ausmaß der veränderten pulmonalen Substratumsätze von der Genese des akuten Lungenversagens abhängig. Während die Lunge bei akutem Lungenversagen ohne pneumonische Infiltrate vermehrt zur Laktatproduktion neigt, erfolgt bei Pneumonie vor allem eine Laktat- und Glukoseverstoffwechselung.

Zur Laktatproduktion tragen nicht-parenchymatöse Entzündungszellen, wie polymorphkernige Neutrophile oder Makrophagen bei. Die Tatsache, daß aktivierte Entzündungszellen in der Lage sind, ihren Sauerstoffverbrauch sowie ihre Laktatproduktion gleichzeitig zu erhöhen, besitzt praktische Relevanz bei der Interpretation von Hyperlaktatämien bei schwerkranken Intensivpatienten. Daraus folgt, daß Anstiege der Laktatkonzentration im Plasma nicht notwendigerweise durch eine mangelnde Gewebssauerstoffversorgung verursacht sind.

Durch die Bestimmung von Lipidperoxydkonzentrationen im Plasma, als Metaboliten des oxydativen Abbaus durch reaktive Sauerstoffspezies, kann der Anteil der Entzündungszellen am intrapulmonalen Sauerstoffverbrauch ermittelt werden.

Das Verhältnis von Laktat- und Pyruvatkonzentrationen im Plasma ist ein Maß dafür, ob aerobe oder anaerobe Stoffwechselprozesse überwiegen.

Aerobe Stoffwechselprozesse, bei denen v.a. Glukose, Laktat und Pyruvat konsumiert werden, sind im wesentlichen an parenchymatöse Zellstrukturen der Lunge wie Pneumozyten gebunden.

Ob die Substratutilisation im infizierten Lungengewebe in ähnlicher Weise wie im fetalen Lungengewebe verändert ist, wo Laktat und Glukose vermehrt zu Glykogen synthetisiert werden, bleibt offen.

Bei akutem Lungenversagen mit Pneumonie gibt es Korrelationen zwischen dem intrapulmonalen Sauerstoffverbrauch und verschiedenen Lungenfunktionsparametern wie dem Lungenschädigungs-Index nach Murray, der alveolär-arteriellen Sauerstoffgehaltsdifferenz und dem intrapulmonalen rechts-links Shunt. Bei nicht-infektiösen Formen des akuten Lungenversagens sind diese Korrelationen nicht vorhanden.

Die Hypothese, daß der intrapulmonale Sauerstoffverbrauch und die transpulmonalen Konzentrationsgradienten von Laktat und Glukose als prognostische Indices für das Outcome der Patienten geeignet sind, konnte nicht bestätigt werden.

Abstract (deutsch)

Die Untersuchung organspezifischer Funktionsstörungen erlangt zunehmende Bedeutung für die moderne Intensivmedizin. Das akute Lungenversagen gehört dabei zu den wichtigsten Vitalfunktionsstörungen. Besonders bei entzündlichen Lungenschädigungen kann es zu Veränderungen des pulmonalen Sauerstoffmetabolismus kommen.

In der vorliegenden klinischen Untersuchung sollte geprüft werden, ob der intrapulmonale Sauerstoffverbrauch durch methodenbedingte Unterschiede bei der Bestimmung des globalen Sauerstoffverbrauchs des Organismus, zwischen der indirekten Kalorimetrie und dem Fick'schen-Prinzip, repräsentiert wird und ob es beim akuten Lungenversagen zu einer Erhöhung des intrapulmonalen Sauerstoffverbrauchs kommt bzw. inwieweit diese Veränderungen von der Genese der akuten Lungenschädigung (ALI, ARDS, Pneumonie) abhängig sind. Darüberhinaus wurde geprüft, ob es einen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der pneumonischen Infiltrate und dem intrapulmonalen Sauerstoffverbrauch gibt und ob Korrelationen zu funktionellen Größen wie alveolär-arterielle Sauerstoffgehaltsdifferenz ($AaDO_2$), intrapulmonaler Shunt (QS/QT), transpulmonaler Laktat- bzw. Glukosefluß, Differentialzytologie in der BAL-Flüssigkeit (Bronchoalveoläre Lavage) und Lungenschädigungs-Score (Murray) bestehen.

Im ersten Abschnitt der vorliegenden Untersuchung wurden die Verfahren zur Bestimmung des intrapulmonalen Sauerstoffverbrauchs und zur Ermittlung der transpulmonalen Gradienten für Laktat und Glukose bei lungengesunden Patienten evaluiert. Auf diese Weise sollte die Reproduzierbarkeit der genannten Meßverfahren geprüft werden. Gegenstand des zweiten Untersuchungsabschnittes waren Art und Ausmaß der pulmonalen Stoffwechselveränderungen bei Patienten mit akutem Lungenversagen sowie deren ungeklärte diagnostische und prognostische Bedeutung.

Anhand der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, daß der intrapulmonale Sauerstoffverbrauch sowohl bei Lungengesunden als auch bei Patienten mit akutem Lungenversagen durch den methodenbedingten Unterschied zwischen der indirekten Kalorimetrie und dem Fick'schen-Prinzip repräsentiert wird. Bei einer vorliegenden Infektion des Lungenparenchyms (Pneumonie) kam

es zu einer hochsignifikanten ($p < 0,001$) Erhöhung des Lungensauerstoffverbrauchs. Außerdem konnte gezeigt werden, daß die Lungen bei akutem Lungenversagen ohne pneumonische Infiltrate vermehrt zur Laktatproduktion neigten, während bei Pneumonie vor allem eine Laktatverstoffwechselung erfolgte. Weder der intrapulmonale Sauerstoffverbrauch noch der transpulmonale Laktatgradient zeigten sich als geeignete prognostische Faktoren für das Outcome der Patienten.

Schlagworte

Intrapulmonaler Sauerstoffverbrauch

Laktat

Akutes Lungenversagen

Beatmung

Abstract (englisch)

The examination of specific organ dysfunctions are of increasing importance for the modern intensive care medicine. The acute lung injury is one of the most frequent impairments in organ function in critically ill patients. Pulmonary oxygen consumption ($VO_{2\text{ pulm}}$) is believed to be increased in patients with acute lung injury.

In the present study, $VO_{2\text{ pulm}}$ was estimated in both patients with and without impaired lung function from the difference between total oxygen consumption measured by indirect calorimetry ($VO_{2\text{ cal}}$) and oxygen consumption assessed by the reverse Fick method ($VO_{2\text{ Fick}}$). In addition $VO_{2\text{ pulm}}$ was correlated to various parameters of impaired lung function. To assess the metabolic function of the lung, arterial-mixed venous concentration differences of lactate and glucose were determined and transpulmonary lactate flux as well as glucose flux was calculated.

For within-patient measurements of $VO_{2\text{ pulm}}$, a sufficient reproducibility was achieved for patients with as well as without impaired lung function. Compared to $VO_{2\text{ pulm}}$ in patients without lung infection (pneumonia), $VO_{2\text{ pulm}}$ was significantly increased in patients with pneumonia ($p < 0.001$). The $VO_{2\text{ pulm}}$ increased with the lung injury score, the number of afflicted lobes, the venous admixture, the transpulmonary lactate flux, and the transpulmonary glucose flux respectively. We speculate, that the increased oxygen consumption of infected lungs is due to different mechanisms including an increased oxidative metabolism of essentially extrapulmonary structures such as neutrophils and macrophages as well as changes in metabolic function of lung tissues itself. Regarding our results pulmonary oxygen consumption and transpulmonary lactate flux had no prognostic value for the outcome of the patients.

Keywords

Pulmonary oxygen consumption

Lactate

Acute lung injury

Artificial ventilation

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	15
2	Hypothesen	22
2.1	Theoretische Grundlagen der Hypothesen	22
3	Patienten und Methodik	24
3.1	Patienten	24
3.2	Pneumonie	25
3.3	Acute lung injury / Acute respiratory distress syndrome	26
3.3.1	Kriterien für Acute lung injury (ALI)	26
3.3.2	Kriterien für Acute respiratory distress syndrome (ARDS)	26
3.4	Klinischer Status und Lungenfunktion	27
3.4.1	APACHE II-Score	27
3.4.2	Lungenschädigungs-Score (Murray-Score)	30
3.4.3	Pulmonaler Rechts-Links-Shunt (Q_s/Q_t)	32
3.4.4	Alveolo-arterielle O ₂ -Partialdruckdifferenz ($AaDO_2$)	33
3.4.5	Röntgenmorphologie	33
3.4.6	Extravaskuläres Lungenwasser	34
3.5	Beatmungstherapie und hämodynamisches Monitoring	34
3.6	Sauerstoffverbrauchsmessungen	35
3.6.1	Nach dem Fick'schen Prinzip	35
3.6.2	Kalorimetrische Bestimmung des Sauerstoffverbrauchs	37
3.6.3	Ermittlung des intrapulmonalen Sauerstoffverbrauchs	37
3.7	Plasmaspiegel von Laktat und Glukose	39
3.8	Pulmonaler Sauerstoffverbrauch unter aeroben und anaeroben Bedingungen	42

3.9	Bronchoalveoläre Lavage (BAL)	43
3.10	Statistik	44
4	Ergebnisse	46
4.1	Methodenvalidierung	46
4.1.1	Sauerstoffverbrauchsmessungen	46
4.1.2	Laktat- und Glukosekonzentrationen im Plasma	53
4.1.3	Gewinnung von pulmonalkapillärem Blut	55
4.2	Untersuchungen bei Patienten mit akutem Lungenversagen	56
4.2.1	Demographische Daten und klinische Charakteristika	56
4.2.2	Intrapulmonaler Sauerstoffverbrauch	59
4.2.3	Ausmaß der akuten Lungenschädigung	61
4.2.4	Bronchoalveoläre Lavage (BAL)	63
4.2.5	Laktat- und Glukosestoffwechsel	64
4.2.6	Laktat/ Pyruvat-Verhältnis und Lipidperoxyde	71
4.2.7	Outcome-Prognose	72
5	Diskussion	74
5.1	Akute Lungenschädigung	74
5.2	Sauerstofftransportmechanismen und globaler Sauerstoffverbrauch	79
5.3	Mechanismen des zellulären Sauerstoffverbrauchs	81
5.4	Sauerstoffversorgung des Lungengewebes	83
5.5	Sauerstoffverbrauchende Stoffwechselprozesse der Lunge	85
5.6	Ermittlung des Sauerstoffverbrauchs nach dem Fick'schen Prinzip	92
5.7	Ermittlung des Sauerstoffverbrauchs mit gasometrischen	94

Verfahren

5.8	Bestimmung des intrapulmonalen Sauerstoffverbrauchs	97
5.9	Bronchoalveoläre Lavage	103
5.10	Laktatstoffwechsel des Organismus	106
5.11	Laktatstoffwechsel der Lunge	107
5.12	Laktat/ Pyruvat-Ratio und Lipidperoxydation	113

FÜR EMMI UND ERICH

Abkürzungsverzeichnis

AaDO ₂	Alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz
ALI	Acute lung injury
AF	Atemfrequenz
AMV	Atemminutenvolumen
ARDS	Acute respiratory distress syndrome
AZV	Atemzugvolumen
avDO ₂	Arteriogemischtvenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
CaO ₂	Arterieller Sauerstoffgehalt
CcO ₂	Pulmonalkapillärer Sauerstoffgehalt
CO	Cardiac Output (Herzzeitvolumen)
CI	Cardiac Index
Cstat	Statische Compliance
CvO ₂	Gemischtvenöser Sauerstoffgehalt
DO ₂	Sauerstoffangebot (global)
FiO ₂	Inspiratorische Sauerstoffkonzentration
Hb	Hämoglobingehalt
PaO ₂	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
PAO ₂	Alveolärer Sauerstoffpartialdruck
PaCO ₂	Arterieller Kohlendioxidpartialdruck
PB	Barometerdruck
PCWP	Pulmonalkapillärer Verschlußdruck
PH ₂ O	Wasserdampfdruck
PEEP	Positiver endexpiratorischer Druck

PEIP	Plateaudruck
PMN	Polymorphkernige Neutrophile
PvO ₂	Gemischtvenöser Sauerstoffpartialdruck
Q _s	Shuntperfusion
Q _t	Totale Perfusion
ROS	Reaktive Sauerstoffspezies
SaO ₂	Arterielle Sauerstoffsättigung
SvO ₂	Gemischtvenöse Sauerstoffsättigung
VO ₂	Sauerstoffverbrauch (global)
VO ₂ kal	Kalorimetrisch gemessener Sauerstoffverbrauch
VO ₂ Lunge	Intrapulmonaler Sauerstoffverbrauch
VO ₂ Fick	Sauerstoffverbrauch gemessen nach dem Fick-Prinzip

Vorwort

Die Untersuchung organspezifischer Funktionsstörungen erlangt zunehmende Bedeutung für die moderne Intensivmedizin. Daraus resultierende Erkenntnisse über grundlegende pathophysiologische Mechanismen können zur Verbesserung therapeutischer Konzepte beitragen. Das akute Lungenversagen gehört zu den häufigsten Vitalfunktionsstörungen. Besonders bei entzündlichen Lungenschädigungen kann es zu Veränderungen des pulmonalen Sauerstoffmetabolismus kommen. Beschrieben wurden u.a. eine Erhöhung des intrapulmonalen Sauerstoffverbrauchs sowie Veränderungen des pulmonalen Laktatstoffwechsels. Allerdings wird die Existenz dieser Veränderungen bislang kontrovers diskutiert. Außerdem ist nicht bekannt, ob primär parenchymatöse oder nicht-parenchymatöse Zellstrukturen dafür verantwortlich sind und ob aerobe oder anaerobe Stoffwechselprozesse zu Grunde liegen. Es gibt Hinweise, daß Art und Ausmaß dieser metabolischen Veränderungen bei den verschiedenen Formen des akuten Lungenversagens unterschiedlich sind.

1 Einleitung

Die menschliche Zelle gewinnt ihre Energie in der Regel durch den oxydativen Abbau der Nährstoffe. Sie ist also auf eine ständige Sauerstoffzufuhr angewiesen. Ebenso wichtig für ihre Funktionsfähigkeit ist der laufende Abtransport der Stoffwechselendprodukte, zu denen in erster Linie das Kohlendioxyd gehört. Dieser Gasaustausch zwischen den Zellen und der Umgebung wird allgemein als Atmung bezeichnet. Die Lunge als zentrales Atmungsorgan ist für die sogenannte „äußere Atmung“, d.h. für den konvektiven Atemgastransport zu den Lungenalveolen (Ventilation) und die Diffusion der Atemgase von den Alveolen in das Lungenkapillarblut, verantwortlich [1].

Die Lunge steht jedoch nicht ausschließlich für den Gasaustausch zur Verfügung, sondern sie nimmt darüberhinaus wichtige nicht-respiratorische Funktionen wahr [2]. Ihre Bedeutung resultiert vor allem aus der Tatsache, daß das gesamte venöse Blut des Körpers über das rechte Herz zur Lunge gelangt. Somit ist diese in idealer Weise als Filterorgan geeignet [3]. Ohne die Existenz eines solchen Filters bestünde die Gefahr, daß Produkte des Gewebeabbaus und schädliche Stoffwechselmetaboliten ungehindert in die arterielle Strombahn gelangen. Andererseits können toxische Stoffwechselprodukte, die vom Retikuloendothelialen System der Leber nicht ausreichend eliminiert werden, im Kapillarbett der Lunge zur Wirkung kommen und dort entzündliche Reaktionen auslösen [3].

Neben der pulmonalen Filterfunktion kommt dem oxydativen Metabolismus der Lunge besondere Bedeutung zu [4]. Obwohl es nicht einfach ist, den Sauerstoffverbrauch der Lunge (VO_{2Lunge}) selbst zu messen, gehen Schätzungen von einem physiologischen Verbrauch zwischen 3 und 15 ml/min aus [5]. Damit liegt der intrapulmonale O_2 -Verbrauch unter dem von Nieren, Hirn, Herz und Leber [4].

Der größte Teil des intrapulmonalen O_2 -Verbrauchs geschieht in den Mitochondrien in denen durch den Prozeß der oxydativen Phosphorylierung energiereiche Phosphate entstehen [6]. Außerdem sind Neutrophile, Makrophagen und eine Reihe anderer Zellen an der Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) zur Vernichtung von Bakterien beteiligt [7]. Weitere Stoffwechselprozesse, die

potentiell zum intrapulmonalen Sauerstoffverbrauch beitragen sind die Inaktivierung vasoaktiver Amine [8], die Synthese von Eicosanoiden [9], Proteasen [10] und Surfactant [11] sowie die Metabolisierung von Hormonen und anderen vasoaktiven Substanzen [12].

Es gibt Hinweise aus der Literatur, daß der intrapulmonale O_2 -Verbrauch bei schweren Verlaufsformen des akuten Lungenversagens erheblich ansteigen kann [13, 14, 15]. Da die direkte Messung des intrapulmonalen O_2 -Verbrauchs nur am perfundierten Organmodell möglich ist, erfolgte die Bestimmung dieses Parameters unter klinischen Bedingungen bislang approximativ [16]. Als Grundlage diente die VO_2 -Bestimmung auf der Basis des Fick'schen-Prinzips mit Hilfe eines pulmonalarteriellen Katheters sowie die gasometrische VO_2 -Bestimmung mit Hilfe der indirekten Kalorimetrie. Man geht bei diesem Verfahren davon aus, daß der Sauerstoffverbrauch der Lunge selbst beim Fick'schen-Prinzip nicht erfaßt wird [17, 18].

Bereits beim Gesunden nimmt ein kleiner Teil des zirkulierenden Blutvolumens nicht am Gasaustausch teil. Dieses venöse Blut wird über die Bronchialvenen und die in den linken Ventrikel mündenden kleinen Herzvenen (Venae Thebesii) direkt dem arterialisierten Blut beigemischt [1]. Bei der gasometrischen Bestimmung des Sauerstoffverbrauchs mit Hilfe der indirekten Kalorimetrie wird der gesamte im Körper konsumierte Sauerstoff erfaßt [17]. In vergleichenden Studien konnte gezeigt werden, daß der mit der indirekten Kalorimetrie bestimmte Sauerstoffverbrauch höher ist als der nach dem Fick-Prinzip bestimmte Sauerstoffverbrauch [17, 18]. Diese methodenbedingte Differenz wurde als VO_{2Lunge} interpretiert [14, 16].

Allerdings gibt es eine kontroverse Diskussion hinsichtlich der Validität dieser Daten, da sowohl die Messungen nach dem Fick'schen-Prinzip als auch die indirekte Kalorimetrie zahlreichen Einflüssen unterliegen und durch starke Schwankungen gekennzeichnet sind [19].

Die Mechanismen, die der Erhöhung des pulmonalen Sauerstoffverbrauchs zu Grunde liegen sind noch weitgehend ungeklärt. Es wurde vermutet, daß diese Erhöhung durch einen gesteigerten oxydativen Metabolismus von Entzündungszellen der pulmonalen Mikrostrombahn verursacht wird [20, 5]. Eine andere Hypothese geht von der Aktivierung O_2 -abhängiger Stoffwechselprozesse

innerhalb des infizierten Lungengewebes aus [4]. Substrate die von der Lunge konsumiert werden sind Glukose, Laktat, Pyruvat und Aminosäuren [21, 22].

Besonderes Augenmerk wurde in letzter Zeit bei Patienten mit akutem Lungenversagen auf Veränderungen des Laktatstoffwechsels gerichtet [23]. Laktat ist das Endprodukt des anaeroben Glukosemetabolismus und wird sauerstoffabhängig durch Oxydation im Zitronensäurezyklus oder durch Glukoneogenese im Cori-Zyklus weiterverwertet [24]. Laktat ist das Bindeglied zwischen aerobem und anaerobem Stoffwechsel und ist im Blut erhöht bei inadäquat hohem Anfall oder Mangel an Pyruvatdehydrogenase [24].

Prinzipiell sind alle Organe in der Lage, sowohl unter physiologischen als auch unter pathophysiologischen Bedingungen Laktat freizusetzen [25]. Zu den Organen, welche den größten Anteil an der Laktatproduktion des Gesamtorganismus haben, gehören Haut, Erythrozyten, Skelettmuskulatur und Leukozyten [26]. Von der Lunge werden nur unbedeutende Mengen an Laktat freigesetzt [27]. Die arterio-gemischtvenöse Laktatdifferenz (Δ Laktat) ist physiologischerweise nahe Null [27].

Unter pathologischen Bedingungen, vor allem bei Patienten mit Sepsis und akutem Lungenversagen, wurde die Lunge jedoch wiederholt als Quelle für eine erhebliche Laktatfreisetzung beschrieben [23, 28, 29, 30]. Als potentielle Ursachen wurden die anaerobe Glykolyse infolge einer Inhibition der Pyruvatdehydrogenase sowie glykolytische Stoffwechselprozesse, die mit einem erhöhten Sauerstoffverbrauch einhergehen ("aerobe Glykolyse") genannt [23, 31]. Es wurde vermutet, daß für die aerobe Glykolyse extrapulmonale Zellstrukturen wie Leukozyten und Makrophagen verantwortlich sind, die ihren Sauerstoffverbrauch erhöhen und gleichzeitig Laktat produzieren können. Diese interessante Beobachtung läßt die bisherige Interpretation, daß eine Hyperlaktatämie bei septischen Patienten ausschließlich durch Gewebhypoxie verursacht wird, fraglich erscheinen [31].

Allerdings scheint es beim akuten Lungenversagen nicht obligatorisch zu einer pulmonalen Laktatfreisetzung zu kommen. Weil et al. [32] und Nimmo et al. [33] berichteten über geringfügige transpulmonale Laktatgradienten bei septischen Patienten mit akutem Lungenversagen. Darüberhinaus wurde von einzelnen Autoren sogar über eine Metabolisierung des Laktat in der geschädigten Lunge

berichtet [29].

Es gibt Hinweise, daß sowohl der pulmonale Sauerstoffverbrauch als auch der Laktatstoffwechsel der Lunge von der Genese des akuten Lungenversagens abhängig sind [34].

Das akute Lungenversagen gehört als isoliertes Organversagen oder im Rahmen eines Multiorganversagens bei Sepsis, Polytrauma, Blutungen u.ä. zu den häufigsten Organfunktionsstörungen bei Intensivpatienten [35]. Dennoch sind die unterschiedlichen pathogenetischen Abläufe die zum akuten Lungenversagen führen längst nicht vollständig aufgeklärt.

Epidemiologisch spielen sowohl bronchopulmonale Infektionen [36] als auch nicht-infektiöse Entzündungsreaktionen [37] eine bedeutende Rolle.

Vor allem bei beatmeten Intensivpatienten kommt es mit einer Häufigkeit von 3-5% der Fälle zu nosokomialen Infektionen des unteren Tracheobronchialtraktes, d.h. daß sich während des Krankenhausaufenthalts eines Patienten eine Pneumonie entwickelt deren Inkubationszeit nicht vor dem stationären Aufenthalt liegt [38]. Die Inzidenz dieser nosokomialen Pneumonien steigt mit zunehmender Dauer der Beatmung an und kann nach 14 Tagen Intensiv-Aufenthalt bis zu 25% betragen [36]. In mehreren Übersichtsarbeiten wurde die Mortalität auf Grund nosokomialer Pneumonien auf 30-70% geschätzt [39, 40, 41]. Zu den häufigsten Erregern zählen grampositive Kokken (Staph. aureus), gramnegative Keime (Pseudomonas, Klebsiellen) und Pilze (Candida albicans) [42, 43].

Nicht-infektiöse Lungenschädigungen können demgegenüber durch die verschiedenartigsten Einflüsse wie beispielsweise Traumata, operative Eingriffe, Ischämie und Reperfusion entstehen [3, 37, 44]. Die Erstbeschreibung der schwersten Verlaufsform des akuten Lungenversagens, des akuten Atemnotsyndroms des Erwachsenen (adult respiratory distress syndrome, ARDS), liegt mehr als dreißig Jahre zurück [45]. Allerdings repräsentiert das ARDS ein komplexes Krankheitsbild mit unterschiedlicher Ätiologie und Pathogenese.

Der Schweregrad der pulmonalen Schädigung kann von Patient zu Patient variieren [35]. Das spiegelt sich auch in den unterschiedlichen Angaben zur Letalität des ARDS wieder, die von 36% bis 89% reichen [46, 47].

Die genannten Erkenntnisse haben letztlich dazu geführt, daß das ARDS heute als schwerste Manifestationsform des akuten Lungenversagens angesehen wird [48].

Leichtere Verlaufsformen werden demgegenüber als akute Lungenschädigung (acute lung injury, ALI) bezeichnet [48].

Zur Klassifizierung des akuten Lungenversagens entwickelten Murray und Mitarbeiter 1988 ein Score-System [49]. Auf der Basis von Kriterien, die 1994 auf einer Konsensus-Konferenz amerikanischer und europäischer Wissenschaftler beschlossen wurden [48], wird derzeit von einer Inzidenz des ARDS zwischen 1,5 und 8 Fälle pro 100 000 Einwohner ausgegangen [50, 51].

Für die akute Lungenschädigung (ALI) wurde demgegenüber eine deutlich höhere Inzidenz von 89 Patienten pro 100 000 Einwohner beschrieben [52].

Während über prädisponierende Faktoren für die Entwicklung einer akuten Lungenschädigung (ALI) wenig bekannt ist, wurden zahlreiche Risikofaktoren für die Entwicklung eines ARDS beschrieben [53, 54]. Dazu gehören das Sepsis-Syndrom, die Aspiration von Mageninhalt, die Lungenkontusion, Massivtransfusionen, Polytraumata und das "Beinahe-Ertrinken (near drowning)". Pulmonale Infektionen (Pneumonien) sind hingegen als prädisponierender Faktor für die Entwicklung eines ARDS umstritten [48, 53, 54].

Zu den pathomorphologischen Substraten, die beim ARDS zu finden sind, gehören Mikroatelektasen, interstitielle und alveoläre Oedembildung, Schädigung des Plattenepithels, Bildung von Hyalinmembranen, Anreicherung von polymorphkernigen Neutrophilen (PMN) im Interstitium, Ersatz von Alveozyten Typ I durch proliferierende Alveozyten Typ II, Endothelzellschwellung, Kapillarverschluß und bei Chronifizierung zur Lungenfibrosierung [55, 56, 57, 58].

Man muß davon ausgehen, daß die genannten pathomorphologischen Veränderungen bei der akuten Lungenschädigung in unterschiedlicher Ausprägung und in abgeschwächter Form existieren [59]. In röntgenologischen und histologischen Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß ARDS und wahrscheinlich auch ALI diffuse inflammatorische Phänomene darstellen. Dennoch lassen sich beim ARDS zusätzlich "verdichtete" Gewebsareale im thorakalen Computertomogramm darstellen, die als Infiltrate bezeichnet werden

[60, 61].

Obwohl es zu bakteriellen Superinfektionen des geschädigten Lungengewebes kommen kann, ist die Pneumonie jedoch eher eine seltene Sekundärkomplikation von ALI und ARDS [62]. Allerdings kann sich ein ARDS durchaus aus einer schweren Pneumonie entwickeln. Sutherland und Mitarbeiter berichteten, daß von einem Kollektiv bestehend aus 105 Patienten mit ARDS lediglich 16 Patienten (14%) die Kriterien für eine nosokomiale Pneumonie erfüllten.

Die Differenzierung zwischen den verschiedenen Formen des akuten Lungenversagens ist zum Teil sehr schwierig [59]. Um geeignete Therapiestrategien entwickeln zu können, ist jedoch eine differenzierte Betrachtungsweise unerlässlich.

Das pathophysiologische Korrelat aller Formen der akuten respiratorischen Insuffizienz sind Störungen des pulmonalen Gasaustausch [63, 64]. Ursächlich dafür können Störungen der Ventilation, der Distribution, der Diffusion oder der Perfusion sein [59, 65]. Der insuffiziente pulmonale Gasaustausch hat unabhängig von seiner Genese eine Veränderung der Blutgaspartialdrücke zur Folge. Die Gasaustauschstörungen manifestieren sich vor allem als hochgradige Hypoxämie und/oder als hochgradige Hyperkapnie [65].

Durch die Fortschritte der modernen Intensivmedizin ist es heute möglich, den beeinträchtigten Gasaustausch entsprechend der pathophysiologischen Störung zu behandeln. Mit Hilfe eines gezielten Monitorings der Gasaustauschparameter können die verschiedenen zur Verfügung stehenden Beatmungsmuster den individuellen Bedürfnissen eines Patienten angepaßt werden. Das therapeutische Spektrum reicht von der assistierten Spontanatmung [66] über die assistierte und kontrollierte Beatmung mit positivem endexpiratorischen Druck (PEEP) [67, 68] bis zur Beatmung mit umgekehrtem Atemzeitverhältnis (inverse ratio ventilation) [69] und der Anwendung der extrakorporalen CO₂ Elimination (ECCO₂R) [70]. Zu den unterstützenden Maßnahmen gehören die lokale [71, 72] und systemische Pharmakotherapie [73], die Lagerungstherapie [74] sowie die Optimierung des O₂-Transports [75].

2 Hypothesen

Das akute Lungenversagen verursacht eine Erhöhung des intrapulmonalen Sauerstoffverbrauchs.

Die Infektion des Lungenparenchyms (Pneumonie) ist ein entscheidender Faktor für die Veränderungen des pulmonalen Metabolismus.

Das akute Lungenversagen geht mit Veränderungen der transpulmonalen Substratutilisation von Laktat und Glukose einher. Zur Steigerung des intrapulmonalen Sauerstoffverbrauchs tragen sowohl Laktat-metabolisierende als auch Laktat-produzierende Stoffwechselprozesse bei.

Die metabolischen Veränderungen korrelieren mit Lungenfunktionsparametern und sind als prognostische Faktoren für das Outcome der Patienten geeignet.

2.1 Theoretische Grundlagen für die Hypothesen

Die akute Lungenschädigung kann durch verschiedenartige inflammatorische Phänomene (Pneumonie, ALI/ ARDS) gekennzeichnet sein, denen eine Aktivierung von Entzündungszellen gemeinsam ist [76]. Diese Entzündungszellen konkurrieren mit den Lungenparenchymzellen um den zur Verfügung stehenden Sauerstoff [77]. Als Summationseffekt ist eine Erhöhung des Sauerstoffverbrauchs der Lunge zu erwarten.

Die Entzündungszellen tragen durch glykolytische Stoffwechselprozesse zur Produktion reaktiver Sauerstoffspezies und somit zum Sauerstoffverbrauch bei. Die reaktiven Sauerstoffspezies werden zur Vernichtung von Bakterien u.a. Mikroorganismen benötigt. Da die Entzündungszellen besonders während einer Pneumonie proliferieren, ist eine Erhöhung des intrapulmonalen Sauerstoffverbrauchs bei infektiösen Lungenerkrankungen sehr wahrscheinlich.

In den parenchymatösen Zellstrukturen der Lunge laufen insbesondere aerobe Stoffwechselprozesse ab, bei denen v.a. Glukose, Laktat und Pyruvat

metabolisiert werden [78, 79]. Es ist zu vermuten, daß das akute Lungenversagen mit Veränderungen der transpulmonalen Konzentrationsgradienten dieser Stoffe einhergeht, was wiederum eine veränderte Substratutilisation widerspiegeln würde.

3 Patienten und Methodik

3.1 Patienten

Alle Untersuchungen wurden prospektiv mit Genehmigung der Ethikkommission des Universitätsklinikums Charité (Campus Mitte) durchgeführt. Fünfundsiebzig konsekutive Patienten (31 Frauen, 44 Männer, Durchschnittsalter 54 ± 3 Jahre) einer interdisziplinären Intensivstation wurden eingeschlossen. Einschlusskriterien waren das Vorliegen eines akuten Lungenversagens, die Indikation zur kontrollierten Beatmung über einen Zeitraum von mindestens 24 Stunden, die routinemäßige Anwendung von Rechtsherzkathetern zur Therapiesteuerung sowie die Durchführung von arteriellem und gemischtvenösem Blutgasmonitoring. Patienten die primär aufgrund extrapulmonaler Ursachen wie Störungen der äußeren Atmung (eingeschränkte Funktion der Atemmuskulatur) oder des Atemzentrums (intrakranielle Raumforderungen, Intoxikationen) beatmet werden mußten, wurden nicht in die Untersuchung aufgenommen. Die Indikation zur endotrachealen Intubation und zur Beatmung wurde gestellt, wenn folgende Kriterien einzeln oder in Kombination auftraten: Atemfrequenz > 30 /min; $\text{PaO}_2 < 60$ mmHg bei einer FiO_2 von 0,21; $\text{PaCO}_2 > 55$ mmHg; $\text{PEEP} \geq 5$ cm H_2O . Ein akutes Lungenversagen wurde diagnostiziert, wenn ein Patient mindestens 24 Stunden endotracheal intubiert war und mit einem PEEP sowie einer FiO_2 von mindestens 50% beatmet wurde [80, 81]. Die Patienten wurden in Abhängigkeit von der Art des akuten Lungenversagens verschiedenen Gruppen zugeordnet:

1) Akutes Lungenversagen mit pulmonaler Infektion (Pneumonie)

2) Akutes Lungenversagen ohne pulmonale Infektion

a) Patienten mit ALI (Acute lung injury, Akute Lungenschädigung)

b) Patienten mit ARDS (Acute respiratory distress syndrome, Akutes Atemnotsyndrom)

Auf die separate Darstellung der Daten von ALI- bzw. ARDS-Patienten in Tabellen

und auf Abbildungen wurde wegen der geringen Fallzahl von Patienten mit ARDS verzichtet. Auf deutliche Abweichungen vom Mittel der gesamten Gruppe (Akutes Lungenversagen ohne pulmonale Infektion) wurde jedoch im laufenden Text Bezug genommen. ARDS-Patienten, die gleichzeitig die Einschlusskriterien für eine Pneumonie erfüllten, wurden von der Untersuchung ausgeschlossen.

3.2 Pneumonie

Entsprechend der Richtlinien der internationalen Konsensuskonferenz über die klinische Untersuchung beatmungsbedingter Pneumonien wurde diese Diagnose gestellt, wenn der Nachweis neuer, sich ausbreitender oder dauerhafter pneumonischer Infiltrate sowie eines eitrigen Trachealsekrets gelang und wenn zusätzlich eines der nachfolgenden Kriterien erfüllt wurde [82]:

- quantitativer Erregernachweis aus dem Sekret der tiefen Atemwege (gewonnen durch eine Technik, welche die Kontamination mit Erregern der oberen Atemwege weitgehend ausschließt: Bronchoalveoläre Lavage)
- positive Blutkultur und der Nachweis eines Erregers, der bereits im Sekret der tiefen Atemwege gefunden wurde
- positive Kultur aus dem Pleura-Sekret und der Nachweis eines Erregers, der bereits im Sekret der tiefen Atemwege gefunden wurde
- histologischer Nachweis bei der Lungenbiopsie bzw. bei der Autopsie (Abszeßbildung, Konsolidierung des Lungenparenchyms mit Ansammlung von Leukozyten) und der Nachweis von 10^4 Erregern pro Gramm Lungengewebe

Das Ausmaß der pneumonischen Infiltrate (Zahl der infizierten Lungenlappen) wurde mit Hilfe von Thorax-Röntgenuntersuchungen und thorakalen Computertomographien quantifiziert. Alle Patienten die diese Kriterien nicht erfüllten, aber dennoch klinische Zeichen einer Pneumonie boten, wurden aus der Untersuchung ausgeschlossen.

Eine Pneumonie wurde als ausgeheilt betrachtet, wenn an mindestens 3 aufeinanderfolgenden Tagen keine radiologischen Zeichen (Röntgen-Thorax, CT) für pneumonische Infiltrate, kein eitriges Trachealsekret und keine positiven Erregerkulturen nachweisbar waren.

3.3 ALI/ ARDS

Die Zuordnung der Patienten erfolgte unter Einbeziehung der Richtlinien der amerikanisch-europäischen Konsensuskonferenz über die Akute Lungenschädigung und das Akute Atemnotsyndrom [48]:

3.3.1 Kriterien für ALI

- akuter Beginn
- PCWP ≤ 18 mmHg (oder mangelnder Nachweis eines erhöhten linken Vorhofdrucks)
- PaO₂ / FiO₂ Ratio ≤ 300 mmHg
- Hypoxämie ist durch PEEP-Beatmung beeinflussbar

3.3.2 Kriterien für ARDS

- Vorhandensein von mindestens einem der folgenden prädisponierenden Faktoren: Sepsis, Massivtransfusion, multiple Knochenfrakturen, Lungenkontusion, Aspiration von saurem Mageninhalt
- PaO₂ / FiO₂ Ratio ≤ 200 mmHg
- therapierefraktäre, progressive arterielle Hypoxämie, die durch PEEP schwer zu beeinflussen ist
- intrapulmonaler Shunt $> 25\%$
- bilaterales, diffuses, interstitielles Lungenödem bzw. diffuse bilaterale Infiltrate (keine pneumonischen Infiltrate)
- hochgradig verringerte Compliance (< 50 ml/cmH₂O) bzw. hoher mittlerer Beatmungsdruck (≥ 40 mbar)
- als Sektionsbefund (soweit vorhanden): schwere Lunge (> 1000 g), Hyalinmembranbildung, interstitielles/ alveoläres Lungenödem, Fibrosierung

3.4 Klinischer Status und Lungenfunktion

3.4.1 APACHE II-Score

Der klinische Status der Patienten wurde durch den APACHE II Intensiv-Score (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation scoring system) erfasst [83]. Die Zuordnung zu diesem Klassifikationssystem basiert auf Punktwerten, die für physiologisch-biochemische Daten, Lebensalter und chronische Vorerkrankungen vergeben werden:

Physiologisch-biochemische Daten

Rektaltemperatur (°C):

4 Pkt.: ≥ 41 und $\leq 29,9$; 3 Pkt.: 39-40,9 und 30-31,9; 2 Pkt.: 32-33,9; 1 Pkt.: 38,5-38,9 und 34-35,9; 0 Pkt.: 36-38,4

Arterieller Mitteldruck (mmHg):

4 Pkt.: ≥ 160 und ≤ 49 ; 3 Pkt.: 130-159; 2 Pkt.: 110-129 und 50-69; 0 Pkt.: 70-109

Herzfrequenz (min^{-1}):

4 Pkt.: ≥ 180 und ≤ 39 ; 3 Pkt.: 140-179 und 40-54; 2 Pkt.: 110-139 und 55-69; 0 Pkt.: 70-109

Atemfrequenz (min^{-1}):

4 Pkt.: ≥ 50 und ≤ 5 ; 3 Pkt.: 35-49; 2 Pkt.: 6-9; 1 Pkt.: 25-34 und 10-11; 0 Pkt.: 12-24

Oxygenation (mmHg):

$\text{FiO}_2 \geq 0,5 \text{AaDO}_2$ 4 Pkt.: ≥ 500 ; 3 Pkt.: 350-499; 2 Pkt.: 200-349; 0 Pkt.: < 200

Arterieller pH-Wert:

4 Pkt.: $\geq 7,7$ und $\leq 7,15$; 3 Pkt.: 7,6-7,69 und 7,15-7,24; 2 Pkt.: 7,25-7,32; 1 Pkt.: 7,5-7,59; 0 Pkt.: 7,33-7,49

Natrium im Serum (mmol/l):

4 Pkt.: ≥ 180 und ≤ 110 ; 3 Pkt.: 160-179 und 111-119; 2 Pkt.: 155-159 und 120-129; 1 Pkt.: 150-154; 0 Pkt.: 130-149

Kalium im Serum (mmol/l):

4 Pkt.: ≥ 7 und $< 2,5$; 3 Pkt.: 6-6,9; 2 Pkt.: 2,5-2,9; 1 Pkt.: 5,5-5,9 und 3-3,4; 0 Pkt.: 3,5-5,4

Kreatinin im Serum (mg/dl) (bei akutem Nierenversagen x 2):

4 Pkt.: $\geq 3,5$; 3 Pkt.: 2-3,4; 2 Pkt.: 1,5-1,9 und $< 0,6$; 0 Pkt.: 0,6-1,4

Hämatokrit (%):

4 Pkt.: ≥ 60 und < 20 ; 2 Pkt.: 50-59,9 und 20-29,9; 1 Pkt.: 46-49,9; 0 Pkt.: 30-45,9

Leukozyten ($1000/\text{mm}^3$):

4 Pkt.: ≥ 40 und < 1 ; 2 Pkt.: 20-39,9 und 1-2,9; 1 Pkt.: 15-19,9; 0 Pkt.: 3-14,9

<u>Glasgow Coma Scale:</u>		<u>Punkte</u>
1. Augen öffnen:	spontan	4
	Aufforderung	3
	Schmerz	2
	Nicht	1
2. Motorische Antwort:	Gezielt (Aufforderung)	6
	Gezielt (Schmerz)	5
	Ungezielt (Schmerz)	4
	Beugemechanismen	3
	Streckmechanismen	2
	Keine	1
3. Verbale Antwort	Orientiert, prompt	5
	Verwirrt	4
	Inadäquat	3
	Unverständlich	2
	Keine	1

Score = 15 minus GCS-Punkte

Punkte für das Lebensalter

Alter (Jahre)	Punkte
≤ 44	0
45-54	2
55-64	3

65-74	5
≥ 75	6

Punkte für chronische Vorerkrankungen

Für Patienten mit vorbestehenden schweren Insuffizienzen eines Organsystems oder Patienten mit Immunschwäche gelten folgende Punktwerte:

a) für nichtoperative Patienten oder Notfalloperationen	5 Punkte
b) für Elektivoperationen	2 Punkte

Das Ausmaß der akuten Lungenschädigung wurde anhand der folgenden Parameter ermittelt:

- 1) akuter Lungenschädigungs-Score nach *Murray*
- 2) pulmonaler Rechts-Links-Shunt (Q_s/Q_t)
- 3) alveolo-arterielle O_2 -Partialdruckdifferenz ($AaDO_2$)

3.4.2 Lungenschädigungs-Score (Murray Score)

- Röntgen-Score

keine alveoläre Infiltration	0 Pkt.
alveoläre Infiltration in 1 Quadranten	1 Pkt.
alveoläre Infiltration in 2 Quadranten	2 Pkt.
alveoläre Infiltration in 3 Quadranten	3 Pkt.
alveoläre Infiltration in 4 Quadranten	4 Pkt.

- Hypoxämie-Score

PaO ₂ /FiO ₂	> 40 kPa oder > 300 mmHg	0 Pkt
------------------------------------	--------------------------	-------

PaO ₂ /FiO ₂	30-39 kPa oder 225-299 mmHg	1 Pkt.
PaO ₂ /FiO ₂	23-29 kPa oder 175-224 mmHg	2 Pkt.
PaO ₂ /FiO ₂	13-22 kPa oder 100-174 mmHg	3 Pkt.
PaO ₂ /FiO ₂	< 13 kPa oder < 100 mmHg	4 Pkt.

- PEEP-Score

PEEP	< 5 cmH ₂ O	0 Pkt.
PEEP	6-8 cmH ₂ O	1 Pkt.
PEEP	9-11 cm H ₂ O	2 Pkt.
PEEP	12-14 cmH ₂ O	3 Pkt.
PEEP	> 15 cmH ₂ O	4 Pkt.

- Compliance-Score

Compliance	> 80 ml/cmH ₂ O	0 Pkt.
Compliance	60-79 ml/cmH ₂ O	1 Pkt.
Compliance	40-59 ml/cmH ₂ O	2 Pkt.
Compliance	20-39 ml/cmH ₂ O	3 Pkt.
Compliance	> 19 ml/cm/H ₂ O	4 Pkt.

- Bewertung (Gesamtpunktzahl/ Anzahl der untersuchten Parameter)

0	keine Lungenschädigung
1-2,5	leichte bis mittlere Lungenschädigung
> 2,5	schwere Lungenschädigung

3.4.3 Pulmonaler Rechts-Links-Shunt (Qs/Qt)

$$a) Qs/Qt = AaDO_2 \times 0,0031 / AaDO_2 \times 0,0031 + (CaO_2 - CvO_2)$$

$$CaO_2 = PaO_2 \times 0,0031 + (Hb \times 1,39 \times SaO_2)$$

$$CvO_2 = PvO_2 \times 0,0031 + (Hb \times 1,39 \times SvO_2)$$

Normwert: 3-8 % (wenn $PaO_2 > 150$ mmHg; Voraussetzungen: Hb muß vollständig mit O_2 gesättigt sein)

$$b) Qs/Qt = Cc'O_2 - CaO_2 / Cc'O_2 - CvO_2$$

$$Cc'O_2 = Hb \times 1,0 + PAO_2 \times 0,0031$$

$$PAO_2 = PB - (PaCO_2 + PH_2O)$$

bei $FiO_2 = 100$ % (wenn $PaO_2 < 150$ mmHg)

Qs [l/min]	Shuntperfusion
Qt [l/min]	totale Perfusion (Herzzeitvolumen)
$AaDO_2$ [mmHg]	alveolo-arterielle O_2 -Partialdruckdifferenz
CaO_2 [ml O_2 /100 ml]	arterieller Sauerstoffgehalt
CvO_2 [ml O_2 /100 ml]	gemischtvenöser Sauerstoffgehalt
$Cc'O_2$ [ml O_2 /100 ml]	pulmonalkapillärer Sauerstoffgehalt
Hb [g/100 ml]	Hämoglobingehalt
SaO_2 [%]	arterielle Sauerstoffsättigung
SvO_2 [%]	gemischtvenöse Sauerstoffsättigung
PaO_2 [mmHg]	arterieller Sauerstoffpartialdruck
$PaCO_2$ [mmHg]	arterieller Kohlendioxidpartialdruck

PAO ₂ [mmHg]	alveolärer Sauerstoffpartialdruck
PH ₂ O [mmHg]	Wasserdampfdruck
PB [mmHg]	Barometerdruck
FiO ₂ [%]	Inspiratorische Sauerstoffkonzentration

3.4.4 Alveolo-arterielle O₂-Partialdruckdifferenz (AaDO₂)

a) Berechnung bei FiO₂ = 21 %:

AaDO₂ = 145 - (PaO₂ + PaCO₂) Normwert (bei Luftatmung): 10-20 mmHg

b) Berechnung bei FiO₂ = 100 %:

AaDO₂ = PAO₂ - PaO₂

PAO₂ = PB - (PaCO₂ + PH₂O) Normwert (FiO₂ = 100 %): 25-65 mmHg

3.4.5 Röntgenmorphologie

Diese wurde entsprechend dem Charakter, dem Aussehen und der Lokalisation der Infiltrate bewertet. Die Morphologie der Infiltrate wurde nach den Kriterien Verschattungsdichte (homogen, feinfleckig, flächenhaft, nicht beurteilbar), Ausdehnung der Verschattung (herdförmig/einseitig, herdförmig/beidseitig, einseitig/ganzes Feld, komplette Verschattung beider Felder) und begleitender Erguß (fehlend/geringfügig, einseitig > 1 cm, beidseitig > 1 cm) beurteilt. Außerdem wurde das zeitliche Verhalten der Infiltrate eingeschätzt. Dabei ging es um die Registrierung des ersten Auftretens und deren weiteren Verlauf.

Ein alveolärer Infiltratcharakter war definiert durch acinäre Infiltratgröße, hohe Infiltratdichte, schnellen Infiltratwechsel, Neigung zum Konfluieren sowie ein positives Luftbronchogramm. Interstitielle Infiltrate wurden charakterisiert durch milchglasartige Verschattung, retikuläres, noduläres oder retikulonoduläres Infiltratmuster oder wabenartige Strukturen.

3.4.6 Extravaskuläres Lungenwasser

Bei Patienten, bei denen der begründete Verdacht auf eine interstitielle Flüssigkeitseinlagerung in der Lunge bestand (Röntgen-Thorax Befund), wurde zusätzlich ein Thermodilutionskatheter über eine Femoralarterie eingeführt. Durch die Kombination simultaner Farbstoff- und Thermodilutionsmessungen wurde mit Hilfe eines COLD-Systems (COLD Z-021, Pulsion, München, Deutschland) [84, 85] der extravaskuläre Lungenwassergehalt (EVLW) ermittelt. Als Indikatorfarbstoff wurde Indocyaningrün eingesetzt.

3.5 Beatmungstherapie und hämodynamisches Monitoring

Die kontrollierte Beatmung wurde bei allen Patienten mit einem Puritan-Benett Respirator durchgeführt (7200ae, Puritan-Benett Corporation, Carlsbad, USA). Dabei kamen unterschiedliche Beatmungsmodi zur Anwendung (volumenkontrollierte Beatmung, druckkontrollierte Beatmung, BIPAP [biphasic positive airway pressure] Atmung). Als Gradmesser für eine effektive Ventilation diente der arterielle Kohlendioxidpartialdruck (PaCO_2), wobei ein Wert von ≤ 40 mmHg angestrebt wurde. Folgende Überwachungsparameter der Beatmung wurden routinemäßig dokumentiert: Atemfrequenz (AF) [min^{-1}], Atemzugvolumen (AZV) [ml], Atemminutenvolumen (AMV) [l/min], inspiratorische Sauerstoffkonzentration (FiO_2) [%], end-expiratorische CO_2 -Konzentration [%], positiver end-expiratorischer Druck (PEEP) [cmH₂O], end-inspiratorischer Plateaudruck (PEIP) [cmH₂O], Atemwegsdruck (Paw) [cmH₂O]. Die statische Compliance (Cstat) wurde wie folgt berechnet:

$$\text{Cstat} = \text{AZV} / \text{PEIP} - \text{PEEP} \text{ (Normwert: } \geq 80 \text{ ml/cmH}_2\text{O)}$$

Cstat [ml/cmH ₂ O]	statische Compliance
AZV [ml]	Atemzugvolumen
PEIP [cmH ₂ O]	endinspiratorischer Plateaudruck

Arterielle Blutgasproben wurden über den Radialarterienkatheter und gemischtvenöse Proben über den pulmonalarteriellen Katheter gewonnen und in einem Blutgasanalysator (ABL-505, Radiometer, Kopenhagen, Dänemark) verarbeitet. Die Messungen von Hämoglobinkonzentration und Sättigungsgrad des Hämoglobin erfolgten in einem Co-Oxymeter (OSM-3, Radiometer, Kopenhagen, Dänemark).

Das hämodynamische Basismonitoring (Solar 8000 Patientenmonitor, Marquette HELLIGE Medical Systems, Milwaukee, USA) umfaßte folgende Überwachungsgrößen: Herzfrequenz über kontinuierliches EKG, periphere Sauerstoffsättigung (pulsoxymetrisch ermittelt), arterieller Blutdruck über Katheter in der A. radialis (Vygon Katheter, Ecoven, Frankreich), zentraler Venendruck über zentralvenöse Katheter (P7110-E, Abbott, North Chicago, USA), pulmonalarterieller Blutdruck und pulmonalkapillärer Verschlußdruck über Swan-Ganz Katheter (P7110-E Opticath-Katheter, Oximetrix Monitor, Abbott, North Chicago, USA).

3.6 Sauerstoffverbrauchsmessungen

3.6.1 Bestimmung des Sauerstoffverbrauchs nach dem Fick'schen Prinzip (VO₂Fick)

Die Sauerstoffverbrauchsmessungen nach dem Fick'schen Prinzip (VO₂Fick) basierten auf der Bestimmung des Herzzeitvolumens (HZV) durch die Thermodilutionstechnik. Bei diesem Verdünnungsverfahren wurde dem Kreislauf schlagartig ein Indikator in Form von Kälte (Bolusgabe von 10 ml physiologischer Kochsalzlösung mit Raumtemperatur) zugeführt. Die Applikation des Kältebolus erfolgte über den proximalen Schenkel des pulmonalarteriellen Katheters (PAK) in den rechten Vorhof hinein. Aus der Indikatorkonzentration in „stromabwärts“ gelegenen Abschnitten ließ sich das Blutvolumen bestimmen, von dem die Indikatormenge aufgenommen und zu dieser Stelle transportiert wurde (Spitze des PAK). Die Konzentration des Indikators wurde dabei fortlaufend photoelektrisch registriert. Aus den Farbstoffverdünnungskurven wurde letztlich das HZV ermittelt:

$$CO = VO_2 \text{ Fick} / avDO_2 \text{ (Normwert: } \geq 4,5 \text{ l/min)}$$

$$VO_2 \text{ Fick} = CI \times (CaO_2 - CvO_2) \times 10 \text{ (Normwert: } \geq 200 \text{ ml/min)}$$

$$CaO_2 = PaO_2 \times 0,0031 + (1,39 \times Hb \times SaO_2)$$

$$CvO_2 = PvO_2 \times 0,0031 + (1,39 \times Hb \times SaO_2)$$

$VO_2 \text{ Fick [ml/min/m}^2]$	globaler O ₂ -Verbrauch nach dem Fick'schen-Prinzip
$CaO_2 \text{ (CvO}_2) \text{ [ml O}_2\text{/100 ml]}$	arterieller (gemischtvenöser) Sauerstoffgehalt
$PaO_2 \text{ (PvO}_2) \text{ [mmHg]}$	arterieller (gemischtvenöser) Sauerstoffpartialdruck
$Hb \text{ [g/100 ml]}$	Hämoglobingehalt
$SaO_2 \text{ (SvO}_2) \text{ [%]}$	arterielle (gemischtvenöse) Sauerstoffsättigung
$avDO_2 \text{ [ml/100 ml]}$	arteriogemischtvenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz
$CO \text{ [l/min]}$	Herzzeitvolumen (Herzminutenvolumen)
$CI \text{ [l/min/m}^2]$	Herzzeitvolumen-Index (Cardiac Index)

3.6.2 Kalorimetrische Bestimmung des Sauerstoffverbrauchs (VO₂Kal)

Die kalorimetrischen O₂-Verbrauchsmessungen (VO₂Kal) wurden mit einem Puritan-Bennett 7250 Stoffwechselmonitor (Puritan-Bennett Corporation, Carlsbad, USA) durchgeführt, der eine funktionelle Einheit mit dem Beatmungsgerät Puritan-Bennett 7200ae bildet. Das Verfahren basiert auf der

kontinuierlichen Analyse inspiratorisch–expiratorischer O₂-Konzentrationsdifferenzen und volumetrischer Messungen (AMV). Der inspiratorische Flow wurde dabei aus der sogenannten Haldane-Transformationsgleichung abgeleitet [86]. Der Monitor verwendet einen paramagnetischen, differentialen O₂-Sensor:

$$VO_{2Kal} [ml/min/m^2] = (AMV_{inspir} \times FiO_2) - (AMV_{expir} \times FeO_2)$$

VO _{2Kal} [ml/min/m ²]	kalorimetrisch bestimmter, globaler O ₂ -Verbrauch
FiO ₂ [%]	inspiratorische Sauerstoffkonzentration
FeO ₂ [%]	expiratorische Sauerstoffkonzentration
AMV _{inspir} [ml/min]	inspiratorisches Atemminutenvolumen
AMV _{expir} [ml/min]	expiratorisches Atemminutenvolumen

Vor jeder Messung wurde nach einer 45-minütigen Aufwärmphase eine Gerätekalibration mittels eines Eichgasgemisches (5 % CO₂, 95 % O₂) durchgeführt.

3.6.3 Ermittlung des intrapulmonalen Sauerstoffverbrauchs (VO_{2Lunge})

Der intrapulmonale Sauerstoffverbrauch wurde wie folgt definiert:

$$VO_{2Lunge} [ml/min/m^2] = VO_{2Kal} - VO_{2Fick}$$

Methodenvalidierung

In Voruntersuchungen an 12 lungengesunden, beatmeten Intensivpatienten (8 neurochirurgische Patienten, 4 traumatologische Patienten) wurden unter besonderer Berücksichtigung der Methodenreproduzierbarkeit die

Sauerstoffverbrauchsmessungen nach dem Fick'schen Prinzip und der indirekten Kalorimetrie verglichen. Dazu wurden jeweils 10 aufeinanderfolgende Einzelmessungen von VO_2Kal und $\text{VO}_2\text{ Fick}$ durchgeführt (Meßreihe 1). Nach einem Zeitintervall von 60 min wurde eine neue Meßreihe (Meßreihe 2) durchgeführt. Jeder Einzelmessung nach dem Fick'schen Prinzip liegen Mittelwerte aus 4 arteriellen und 4 gemischtvenösen Blutproben sowie 4 HZV-Bestimmungen zu Grunde. Jeder kalorimetrische Meßwert repräsentiert das Mittel der 10-minütigen Registrierung während einer Meßreihe. Der Grad der Übereinstimmung beider Meßmethoden wurde gemäß dem von Bland und Altman [87] beschriebenen Verfahren geprüft. Außerdem wurde die Reproduzierbarkeit der dem Fick'schen Prinzip zu Grunde liegenden Meßgrößen (avDO_2 , HZV, Hb, PaO_2 , PvO_2 , SaO_2 , SvO_2) evaluiert.

Untersuchungen an Patienten mit akutem Lungenversagen

Während der Sauerstoffverbrauchsmessungen wurden die Patienten mit einer inspiratorischen O_2 -Konzentration (FiO_2) $\leq 0,8$ beatmet. In einem 30-minütigen Zeitintervall vor Beginn dieser Messungen wurden keine Änderungen des Atemminutenvolumens, des PEEP-Niveaus und der FiO_2 vorgenommen. Außerdem wurde in dieser Phase auf pflegerische Maßnahmen wie endotracheale Absaugung und Lagerungstherapie verzichtet. Die kalorimetrischen Messungen wurden unterbrochen, wenn es zu einer Verminderung der pulsoxymetrisch ermittelten Sauerstoffsättigung (SaO_2) unter 90% kam. Um möglichst artefaktfreie Meßbedingungen zu gewährleisten, erfolgte eine vorübergehende Relaxierung der Patienten (0,1 mg/kg Vecuroniumbromid i.v.). Die Analgosedierung wurde durch intravenöse Infusion von Midazolam (0,1 mg/kg/h) und Fentanyl (50 $\mu\text{g/kg/h}$) aufrechterhalten.

Bei allen Patienten wurden an 3 aufeinanderfolgenden Tagen simultane Messungen von VO_2Fick und VO_2Kal durchgeführt (2 bis 4 Meßreihen pro Patient und Tag). Die Meßreihen wurden begonnen, wenn Körperkerntemperatur und hämodynamische Parameter stabil waren. Alle VO_2 -Meßwerte wurden auf STPD-Bedingungen (Standard, Temperature, Pressure, Dry) korrigiert. Eine Meßreihe dauerte jeweils 10 Minuten. Zwischen den einzelnen Meßreihen erfolgte eine

Pause von 60 Minuten. Der Mittelwert einer Meßreihe für VO_2Kal (repräsentiert einen Datenpunkt) wurde aus den mittleren VO_2Kal -Werten pro Minute errechnet. Während der 10-minütigen Meßperiode wurden zeitgleich drei VO_2Fick -Bestimmungen durchgeführt und der Mittelwert (repräsentiert einen Datenpunkt) errechnet. Jede einzelne Bestimmung von VO_2Fick erfolgte auf der Basis einer Dreifachmessung für das Herz-Zeit-Volumen (HZV). Unmittelbar nach jeder HZV-Messung wurden zeitgleich arterielle und gemischtvenöse Blutproben gewonnen (nach vorheriger Aspiration des Totraumvolumens) und ohne Verzögerung im Blutgasmeßgerät analysiert.

3.7 Plasmaspiegel von Laktat und Glukose

Die Plasmakonzentrationen von Laktat und Glukose wurden in einem Laktat-Glukose-Analysator gemessen (YSI 2300 Stat Plus, YSI Inc. Yellow Springs Instrument, Yellow Springs, Ohio, USA).

Methodenvalidierung

a) Bestimmung der Plasmakonzentrationen von Laktat und Glukose

Die Variabilität von unmittelbar aufeinanderfolgenden Konzentrationsmessungen wurde in Voruntersuchungen geprüft. Dazu wurden jeweils 40 arterielle, pulmonalkapilläre und gemischtvenöse Proben aus dem Blut von 20 infektfreien, lungengesunden Patienten nach elektiven kardiochirurgischen Operationen gewonnen. Aus jeder Blutprobe wurden 4 Einzelmessungen (Laktat und Glukose) bestimmt. Für die Gesamtheit aller arteriellen, pulmonalkapillären und gemischtvenösen Werte wurde jeweils der Variabilitätskoeffizient bestimmt.

Um eine möglichst hohe Reproduzierbarkeit transpulmonaler Laktat- und Glukosegradienten-Messungen zu gewährleisten, wurden arterio-gemischtvenöse Konzentrationsdifferenzen nach folgendem Modus ermittelt (jeweils 40 Proben):

1. einfache Bestimmung der Laktat- und Glukosekonzentration im arteriellen und gemischtvenösen Blut und Berechnung des Gradienten

2. zweifache Bestimmung der Laktat- und Glukosekonzentration im arteriellen und gemischtvenösen Blut und Berechnung des Gradienten aus den Mittelwerten
3. dreifache Bestimmung der Laktat- und Glukosekonzentration im arteriellen und gemischtvenösen Blut und Berechnung des Gradienten aus den Mittelwerten

Für alle Meßreihen wurde anschließend der Variabilitätskoeffizient bestimmt.

b) Gewinnung von pulmonalkapillärem Blut

Pulmonalkapilläres Blut wurde über den distalen Schenkel des pulmonalarteriellen Katheters gewonnen, sobald dieser in wedge-Position lag (Verschluß eines peripheren Astes der Pulmonalarterie durch einen mit 1,5 ml Luft aufgeblähten Silikonballon). Die gewonnenen Blutproben wurden gemäß der Definition von Morris und Mitarbeitern [88] als pulmonalkapillär bezeichnet, wenn die folgenden Kriterien erfüllt waren:

$(P_{pcO_2} - P_{aO_2}) \geq 19 \text{ mmHg}$; $(P_{aCO_2} - P_{pcCO_2}) \geq 11 \text{ mmHg}$; $(pH_{pc} - pH_a) \geq 0,08$

P_{aO_2}	arterieller Sauerstoffpartialdruck
P_{pcO_2}	pulmonalkapillärer Sauerstoffpartialdruck
P_{aCO_2}	arterieller Kohlendioxydpartialdruck
P_{pcCO_2}	pulmonalkapillärer Kohlendioxydpartialdruck
pH_a	arterieller pH-Wert
pH_{pc}	pulmonalkapillärer pH-Wert

Bei 20 lungengesunden, beatmeten Intensivpatienten wurden insgesamt 100

Blutproben gewonnen und nach den obengenannten Kriterien bewertet. Dazu wurde eine Unterteilung der Blutproben in 10 Gruppen mit jeweils 10 Einzelproben vorgenommen. Die Gruppen differierten bezüglich des vor der Probenentnahme aspirierten Blutvolumens. Ziel dieser Voruntersuchungen war es, ein Aspirationsvolumen zu finden, bei dem die Wahrscheinlichkeit, pulmonalkapilläres Blut zu gewinnen, am größten war.

Untersuchungen an Patienten mit akutem Lungenversagen

Unmittelbar nach der Probenentnahme zur Berechnung des Sauerstoffgehaltes wurde arterielles, pulmonalkapilläres und gemischtvenöses Blut für die Bestimmung der Plasmakonzentrationen von Laktat und Glukose gewonnen. Die Entnahme des pulmonalkapillären Blutes aus dem distalen Schenkel des pulmonalarteriellen Katheters erfolgte nach der Aspiration des Kathetertotraumvolumens und einer definierten Menge gemischtvenösen Blutes (insgesamt 5 ml). Die Katheterspitze befand sich dabei in der wedge-Position. Messungen, die nicht den obengenannten Kriterien für pulmonalkapilläre Blutproben entsprachen, wurden nicht in die Untersuchung einbezogen. Der transpulmonale Laktatgradient (Δ Laktat) wurde aus der Differenz zwischen der gemischtvenösen Laktatkonzentration (v -Laktat) und dem Mittelwert von pulmonalkapillärer (pk -Laktat) und arterieller Laktatkonzentration (art -Laktat) berechnet. Die Bewertung von Δ Laktat wurde wie folgt vorgenommen: $\geq 0,05$ mmol/l (positiver Gradient, Laktatutilisation), $\leq -0,05$ mmol/l (negativer Gradient, Laktatproduktion), 0,05 bis $-0,05$ mmol/l (Null-Gradient, weder Laktatutilisation noch Laktatproduktion). Als Laktatfluß wurde das Produkt von Herzzeitvolumen (HZV) und Δ Laktat definiert.

Der transpulmonale Glukosegradient (Δ Glukose) wurde aus der Differenz zwischen der gemischtvenösen Glukosekonzentration (v -Glukose) und dem Mittelwert von pulmonalkapillärer (pk -Glukose) und arterieller Glukosekonzentration (art -Glukose) berechnet. Die Bewertung von Δ Glukose wurde wie folgt vorgenommen: $\geq 0,2$ mmol/l (positiver Gradient, Glukoseutilisation), $\leq -0,2$ mmol/l (negativer Gradient, Glukosefreisetzung), 0,2 bis $-0,2$ mmol/l (Null-Gradient, weder Glukoseutilisation noch Glukosefreisetzung).

Der transpulmonale Glukosefluß wurde aus dem Produkt von HZV und Δ Glukose ermittelt.

3.8 Pulmonaler Sauerstoffverbrauch unter aeroben und anaeroben Bedingungen

Bei Patienten mit einem hohen pulmonalen Sauerstoffverbrauch (***VO₂Lunge bei allen Wiederholungsmessungen $\geq 90 \text{ ml/min/m}^2$***) wurden zusätzlich im arteriellen und gemischtvenösen Blut die Plasmakonzentrationen von Pyruvat (enzyme-linked immunoassay, ELISA, 726-UV Sigma, Poole, Dorset, UK) sowie von Cholesterolhydroperoxyd und Fettsäurehydroperoxyd (high-performance liquid chromatographic method, HPLC, B-RAM radio-HPLC monitor, Lablogic, Cambridge) gemessen (24 Einzelmessungen bei 7 Patienten mit Pneumonie). Dieser untere Grenzwert ("cut off" Wert) für VO₂Lunge wurde gewählt, da sich in Voruntersuchungen bei Patienten mit akutem Lungenversagen gezeigt hatte, daß signifikante transpulmonale Konzentrationsgradienten von Lipidperoxyden (d.h. Werte die oberhalb des methodenbedingten Meßfehlers liegen) mit intrapulmonalen Sauerstoffverbrauchswerten $\geq 90 \text{ ml/min/m}^2$ assoziiert waren [89].

Die Bestimmung der Lipidperoxyde erfolgte nach der Methode von Holley und Slater [90]. Außerdem wurde das Laktat/Pyruvat-Verhältnis im arteriellen und im gemischtvenösen Blut ermittelt und der transpulmonale Gradient bestimmt. Ein Laktat/Pyruvat-Gradient von 12 wurde als "cut of" Wert zur Unterscheidung zwischen aeroben und anaeroben Stoffwechselprozessen herangezogen [27] (> 12 anaerobe Glykolyse, ≤ 12 aerobe Glykolyse). Mit Hilfe linearer Regressionsanalysen wurde untersucht, ob Beziehungen zwischen den transpulmonalen Konzentrationsgradienten von Lipidhydroperoxyden bzw. Laktat/Pyruvat einerseits und Variablen der Lungenfunktion andererseits (PVR, AaDO₂) bestehen.

3.9 Bronchoalveoläre Lavage (BAL)

Bei allen Patienten (n = 75) wurde einmal täglich mit Hilfe eines fiberoptischen

Bronchoskops eine BAL durchgeführt. Die Anwendung spezieller Adapter auf den endotrachealen Tuben gewährleistete die Fortsetzung der kontrollierten Beatmung. Verschiedene Beatmungsparameter wie Atemfrequenz, inspiratorischer Atemgasstrom und Druckbegrenzung wurden so eingestellt, daß das Atemminutenvolumen auch während der BAL aufrecht erhalten werden konnte. Das flexible Bronchoskop (Olympus, Germany) wurde über den endotrachealen Tubus eingeführt und mit der Spitze im lateralen Segment des rechten Unterlappens in "wedge Position" (Verschluß des Segmentbronchus) plaziert. Danach wurden 5 x 30 ml einer sterilen 0,9 % igen NaCl-Lösung (Raumtemperatur) über den Zuspritzkanal des Bronchoskops appliziert und anschließend jeweils mit einer Spritze über den Absaugkanal aspiriert. Bei Patienten mit Pneumonie wurde versucht, die BAL in einem Subsegment des infizierten Lungenlappens durchzuführen.

Um Schleimflocken zu entfernen wurde die Lavageflüssigkeit durch sterile Mullkompressen filtriert. Zur Bestimmung der Gesamtzellzahl wurde das gesamte rückgewonnene Volumen gemischt und die Zellzahl in einer Neubaur-Kammer ausgezählt. Die Lavageflüssigkeit wurde bei 4°C und 500 G für 10 Minuten in Polyäthylengefäßen zentrifugiert. Danach wurde der Überstand vorsichtig abgesaugt und das Zellsediment in einer gepufferten, magnesium- und kalziumfreien Salzlösung aufgenommen. Proben dieser Zellsuspension wurden zur Bestimmung der Differentialzytologie benutzt. Die Differentialzytologie wurde an $4-8 \times 10^6$ luftgetrockneten Zellen eines Zytozentrifugenpräparates (Cytospin 2, Shadon, Frankfurt/Main) mittels einer May-Grünwald Färbung durchgeführt. Es wurden 100-200 Zellen in zufällig gewählten Gesichtsfeldern in der Lichtmikroskopie ausgezählt. Der Proteingehalt in der BAL-Flüssigkeit wurde photometrisch nach der Methode von Lowry bestimmt [91]. Die biologische Wertigkeit der Proben wurde nach den Qualitätskriterien von Chamberlain beurteilt [92], d.h. Proben mit einem hohen Anteil degenerierter Zellen bzw. von Zellen aus dem oberen Respirationstrakt, wurden nicht berücksichtigt.

3.10 Statistik

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte zunächst deskriptiv und die Ergebnisse wurden als Mittelwert \pm Standardfehler (SEM = standard error of the

mean) ausgedrückt. Die Reproduzierbarkeit von Wiederholungsmessungen für bestimmte Parameter (avDO_2 , HZV, Hb, SaO_2 , SvO_2 , PaO_2 , PvO_2) wurde als doppelte Standardabweichung (2 SD) der Differenzen von Meßwiederholungen ermittelt (Reproduzierbarkeitskoeffizient). Daten von Sauerstoffverbrauchsmessungen, ermittelt mit unterschiedlichen Meßmethoden (Fick'sches Prinzip, indirekte Kalorimetrie), wurden gemäß dem von Bland und Altman beschriebenen Verfahren zur Prüfung der Übereinstimmung unterschiedlicher Meßmethoden verglichen [87]. Zu diesem Zweck wurden die jeweiligen Methodendifferenzen gegen den Mittelwert der beiden Verfahren aufgetragen und die mittlere Methodendifferenz als Maß für eine systematische Abweichung sowie die zweifache Standardabweichung (SD) der Methodendifferenzen als Parameter der Methodenübereinstimmung errechnet. Der Variabilitätskoeffizient nach Pearson (VK) wurde angewandt, um die Streuung (Variabilität) von wiederholten Laktat- und Glukosekonzentrationsmessungen zu prüfen. Er gibt die Standardabweichung in Prozenten des Mittelwertes an: $\text{VK} = \text{SD} \times 100 / \text{MW}$.

Lineare Regressionsanalysen wurden durchgeführt, um die Beziehung zwischen VO_2 Lunge und verschiedenen Variablen wie globaler Sauerstoffverbrauch (VO_2 gesamt), AaDO_2 , pulmonaler Rechts-Links-Shunt, PEEP, statische Compliance, transpulmonaler Laktatfluß und transpulmonaler Glukosefluß zu ermitteln. Außerdem wurden die Beziehungen zwischen transpulmonalem Laktatfluß und gemischtvenöser Laktatkonzentration sowie zwischen transpulmonalem Glukosefluß und gemischtvenöser Glukosekonzentration mit Hilfe der linearen Regressionsanalyse charakterisiert. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mit dem Mann-Whitney Rangsummentest bzw. mittels Varianzanalyse (ANOVA) ermittelt.

Für die Untersuchungen an Patienten mit akutem Lungenversagen wurde die notwendige

n – Zahl (Stichprobenumfang) mit Hilfe einer Güte- (Power)- Analyse (Statistical Software Jandel Scientific Corporation, Sigma Stat 1.0, USA) berechnet. Die dazu nötigen Variablen wie erwartete Mittelwertdifferenzen oder erwartete Standardabweichungen wurden der Literatur entnommen [5, 13, 14, 93] bzw. resultieren aus eigenen Voruntersuchungen.

Sensitivitäten und Spezifitäten bezüglich der Diskriminationsfähigkeit zwischen Versterben und Überleben wurde für folgende Parameter mit Hilfe einer ROC-Analyse (receiver operating characteristics analysis) ermittelt: intrapulmonaler Sauerstoffverbrauch, transpulmonaler Laktatgradient, Laktatkonzentration im arteriellen Blut, transpulmonaler Glukosegradient, alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz, intrapulmonaler rechts-links-Shunt, Murray Score, APACHE II-Score. Als Sensitivität wurde die Eignung, das Versterben während des Krankenhausaufenthalts richtig vorherzusagen, definiert. Als Spezifität wurde die Eignung, bei denen, die versterben, nicht das Überleben vorherzusagen angesehen.

4 Ergebnisse

4.1 Methodenvalidierung

4.1.1 Sauerstoffverbrauchsmessungen

Die Voruntersuchungen an 12 lungengesunden, beatmeten Intensivpatienten zeigten, daß beide Verfahren zur Bestimmung des globalen Sauerstoffverbrauchs (VO_2Fick , VO_2Kal) eine hohe Reproduzierbarkeit besitzen. Allerdings war die Streuung der Meßwerte bei der indirekten Kalorimetrie geringer als bei der Sauerstoffverbrauchsmessung nach dem Fick'schen Prinzip ($p < 0,05$).

Die Daten für die im Abstand von 60 min vorgenommenen Wiederholungsmessungen sind aus den Abbildungen 1a und 1b zu entnehmen.

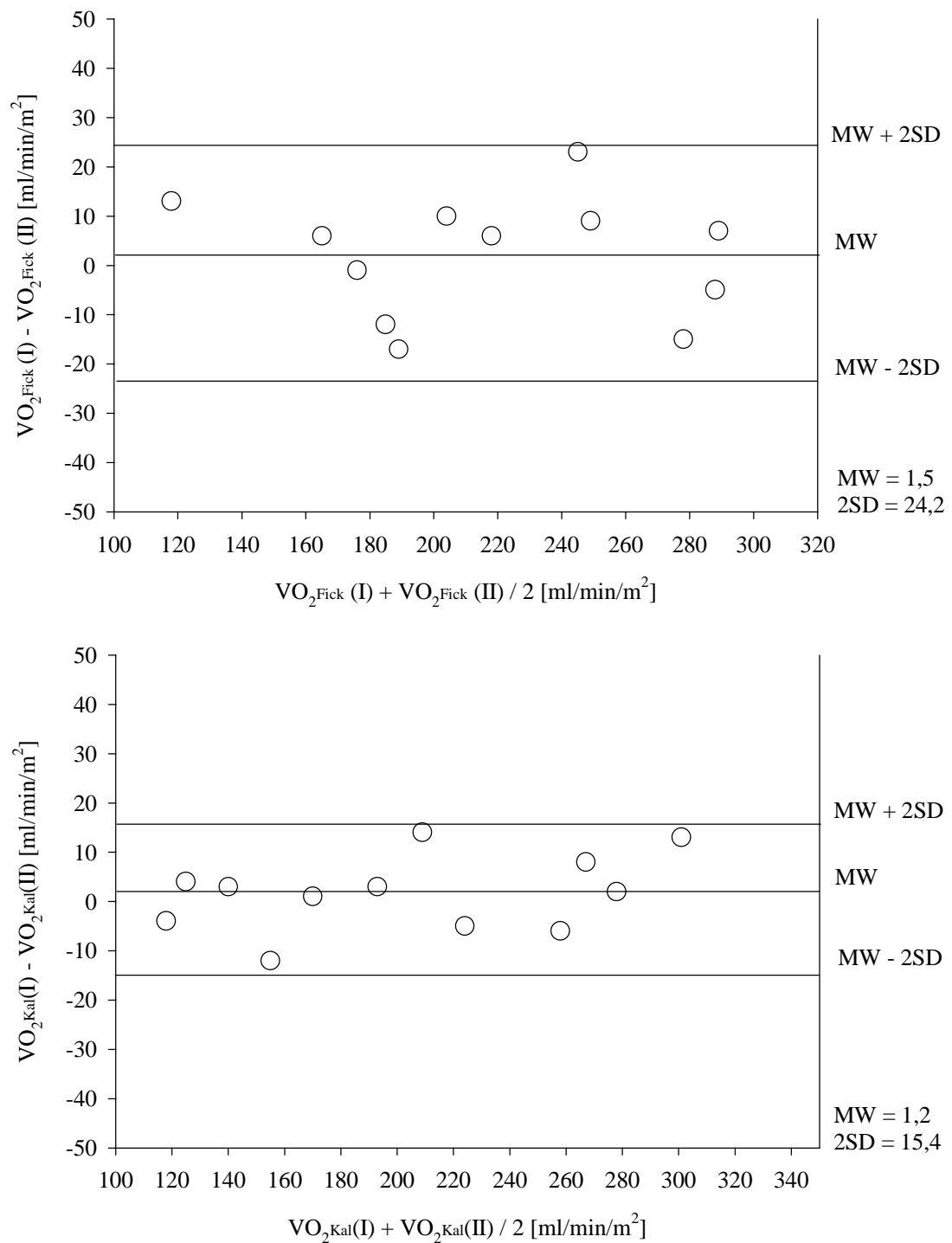


Abb. 1a. Reproduzierbarkeit der im Abstand von 60 min an 12 lungengesunden, beatmeten Intensivpatienten wiederholten VO_2 -Messungen mittels des Fick'schen Prinzips (Meßreihe I versus Meßreihe II). Den Meßwerten liegen Mittelwerte aus 4 arteriellen und 4 gemischtvenösen Blutproben sowie 4 HZV-Bestimmungen zu

Grunde. Die Ordinate zeigt die Differenzen zwischen den Meßwiederholungen, die Abszisse den jeweiligen Mittelwert aus den Meßwiederholungen. Die doppelte Standardabweichung der ermittelten Differenzen stellt den Reproduzierbarkeitskoeffizienten [87] dar.

Abb. 1b. Reproduzierbarkeit der im Abstand von 60 min wiederholten VO_2 -Messungen mittels der indirekten Kalorimetrie (Meßreihe I versus Meßreihe II). Jeder Wert repräsentiert das Mittel der 10-minütigen Registrierung während einer Meßreihe. Darstellung analog zu Abb. 1a.

Die kurzfristige Reproduzierbarkeit der beiden Verfahren für die innerhalb einer Meßreihe durchgeführten Einzelmessungen ist analog in den Abbildungen 2a und 2b dargestellt. Hier wies die $VO_2\text{Fick}$ im Vergleich zur $VO_2\text{Kal}$ ebenfalls eine erhöhte Streuung der Meßwerte auf ($p < 0,05$).

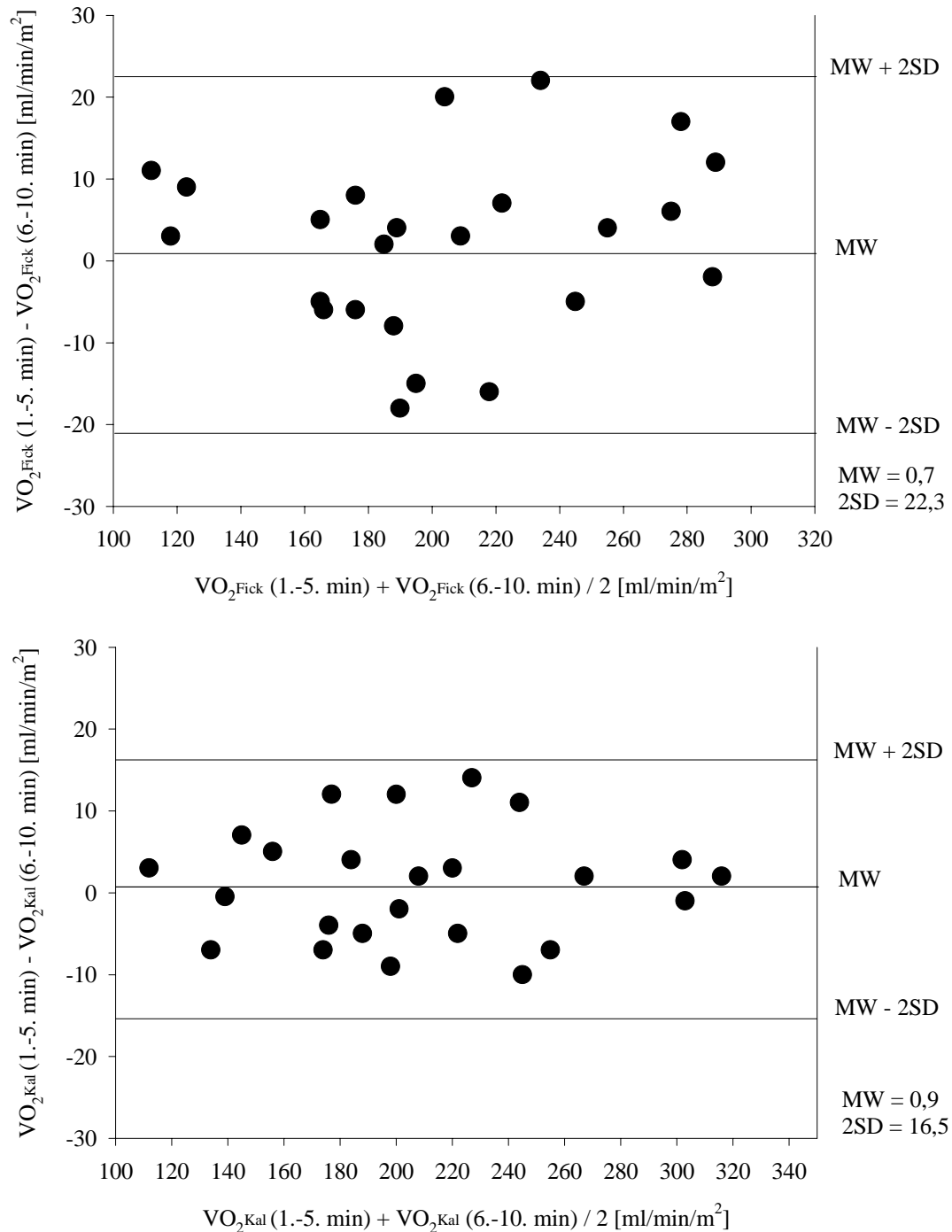


Abb. 2a. Reproduzierbarkeit der während einer Meßreihe an 12 lungengesunden,

beatmeten Intensivpatienten im Abstand von 5 min wiederholten VO_2 -Messungen mittels des Fick'schen Prinzips (1.-5. min versus 6.-10. min). Jedem Meßwert liegen Mittelwerte aus 2 arteriellen und 2 gemischtvenösen Blutproben sowie 2 HZV-Bestimmungen zu Grunde. Darstellung analog zu Abb. 1a.

Abb. 2b. Reproduzierbarkeit der während einer Meßreihe durch die indirekte Kalorimetrie in Minutenintervallen ermittelten VO_2 . Verglichen wurde jeweils das Mittel aus den Meßwerten der 1.-5. und der 6.-10. min. Darstellung analog zu Abb. 1a.

Abbildung 3 zeigt die mittlere Methodendifferenz zwischen VO_2Kal und VO_2Fick , die dem intrapulmonalen Sauerstoffverbrauch entspricht. Die aus der Streuung beider Meßverfahren resultierende Reproduzierbarkeit der ermittelten Methodendifferenzen wies einen 2 SD-Bereich von 25,1 ml/min/m² auf.

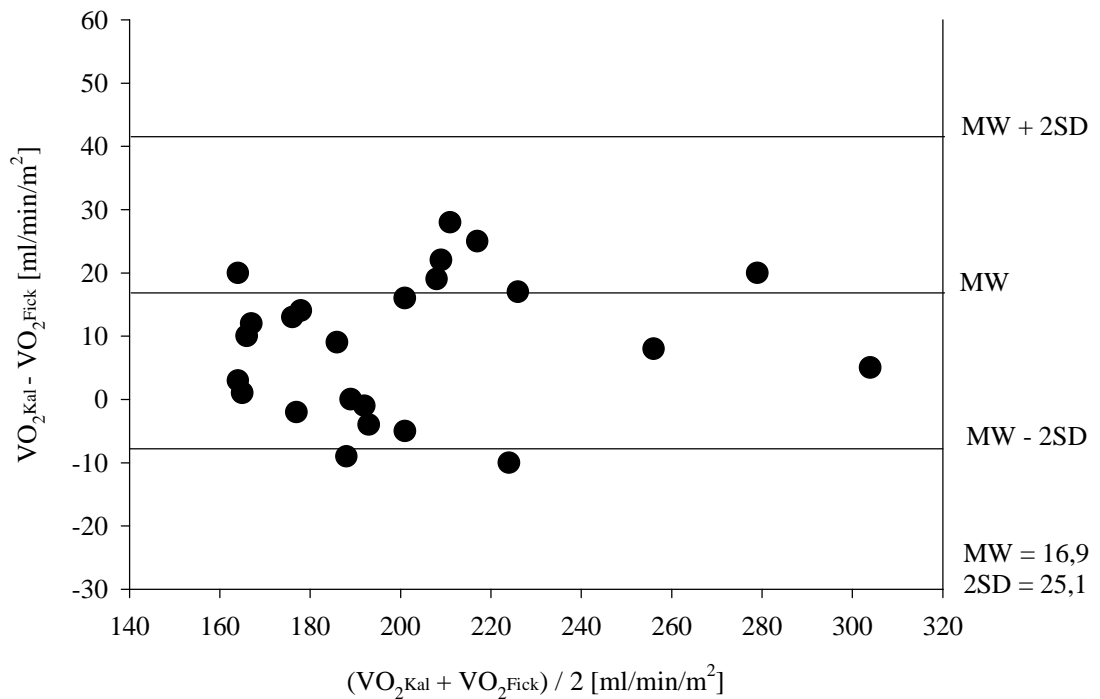


Abb. 3. Reproduzierbarkeit der Differenz der durch die indirekte Kalorimetrie und das Fick'sche Prinzip ermittelten Sauerstoffaufnahme (n = 12 lungengesunde, beatmete Intensivpatienten). Die Ordinate gibt die Methodendifferenz ($\text{VO}_{2\text{Kal}} -$

VO_{2Fick}), die Abszisse den jeweiligen Mittelwert aus beiden Verfahren wieder. Der Mittelwert der Methodendifferenzen kennzeichnet die systematische Abweichung, die zweifache Standardabweichung den Grad der Übereinstimmung.

Die Reproduzierbarkeit der dem Fick'schen Prinzip zu Grunde liegenden Meßgrößen ist in der Tab. 1 dargestellt.

Tabelle 1:

	Differenzen der Meßwiederholungen	Differenzen der Meßwiederholungen (%)
	MW / 2 SD	MW / 2 SD
avDO ₂ (1 vs. 2/3 vs. 4)	0,02 / 0,24 (ml/dl)	0,65 / 8,2 (%)
HZV (1.-5.min vs. 6.-10.min)	0,14 / 0,53 (l/min)	1,27 / 5,5 (%)
Hb (1 vs. 2/3 vs. 4)	-0,02 / 0,61 (g/dl)	-0,28 / 6,42 (%)
[SaO ₂ –SvO ₂] (1 vs. 2/3 vs. 4)	0,08 / 1,64 (%)	0,39 / 7,72 (%)
[PaO ₂ –PvO ₂] (1 vs. 2/3 vs. 4)	0,23 / 9,70 (mmHg)	0,44 / 10,24 (%)

MW = Mittelwert, 2 SD = Reproduzierbarkeitskoeffizient (doppelte Standardabweichung der Differenzen von Meßwiederholungen). Die Zahlen in Klammern beziehen sich auf die Reihenfolge der Blutentnahmen (1-4) die den geprüften Meßgrößen zu Grunde liegen. Die prozentualen Angaben der

Differenzen beziehen sich auf die absolute Größe des geprüften Parameters (Mittelwert der Meßwiederholungen).

4.1.2 Laktat- und Glukosekonzentrationen im Plasma

In Voruntersuchungen an 20 infektfreien, lungengesunden Patienten nach elektiven kardiochirurgischen Operationen wurden jeweils 160 Einzelmessungen aus arteriellen, pulmonalkapillären und gemischtvenösen Blutproben gewonnen. Für die Plasmakonzentrationen von Laktat und Glukose wurden folgende Mittelwerte (MW) und Variabilitätskoeffizienten (VK) ermittelt:

Tabelle 2:

	Laktat (MW)	Laktat (VK)	Glukose (MW)	Glukose (VK)
	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
arteriell	$1,13 \pm 0,08$	$1,6 \pm 0,7$	$7,0 \pm 0,7$	$2,1 \pm 1,0$
pulmonalkapillär	$1,09 \pm 0,07$	$1,8 \pm 0,9$	$7,2 \pm 0,7$	$2,2 \pm 0,8$
gemischtvenös	$1,19 \pm 0,09$	$1,6 \pm 1,1$	$7,1 \pm 0,8$	$1,9 \pm 0,8$

MW = Mittelwert (\pm SEM), VK = Variabilitätskoeffizient (\pm SEM), n.s. = nicht signifikant (Unterschiede zwischen arteriellen, pulmonalkapillären bzw. gemischtvenösen Blutproben)

Die Werte für die transpulmonalen Laktat- und Glukosegradienten zeigten eine höhere Reproduzierbarkeit, wenn die Berechnung der arterio-gemischtvenösen Konzentrationsdifferenzen auf der Basis von Mehrfachbestimmungen der

arteriellen und gemischtvenösen Plasmakonzentration erfolgten:

- 1) einfache Bestimmung der Laktat- und Glukosekonzentration im arteriellen und gemischtvenösen Blut und Berechnung des Gradienten (n = 40 Proben)

⇒ Variabilitätskoeffizient für Laktat ($4,9 \pm 1,4$)

⇒ Variabilitätskoeffizient für Glukose ($8,6 \pm 2,0$)

- 2) zweifache Bestimmung der Laktat- und Glukosekonzentration im arteriellen und gemischtvenösen Blut und Berechnung des Gradienten aus den Mittelwerten (n = 40 Proben)

⇒ Variabilitätskoeffizient für Laktat ($2,3 \pm 1,2$)

⇒ Variabilitätskoeffizient für Glukose ($5,7 \pm 1,5$)

- 3) dreifache Bestimmung der Laktat- und Glukosekonzentration im arteriellen und gemischtvenösen Blut und Berechnung des Gradienten aus den Mittelwerten (n = 40 Proben)

⇒ Variabilitätskoeffizient für Laktat ($1,4 \pm 0,9$)

⇒ Variabilitätskoeffizient für Glukose ($3,8 \pm 1,3$)

p < 0,01 für (1) vs. (2) und für (1) vs. (3)

4.1.3 Gewinnung von pulmonalkapillärem Blut

Das Totraumvolumen des pulmonalarteriellen Katheters bei Flüssigkeitsaspiration über den distalen Schenkel betrug 1,0 ml.

In Voruntersuchungen an 20 lungengesunden, beatmeten Intensivpatienten wurden zur Gewinnung von pulmonalkapillärem Blut zusätzlich zwischen 1 und 10

ml Blut aspiriert (10 x 10 = 100 Proben) und erst danach wurde das Analyseblut entnommen.

Tabelle 3 stellt die Übereinstimmung der gewonnenen Blutproben mit den Kriterien für pulmonalkapilläres Blut in Abhängigkeit von der Aspiratmenge dar.

Tabelle 3:

Aspiratmenge	Kriterien erfüllt (Anzahl der Proben)	Kriterien nicht erfüllt (Anzahl der Proben)
1 ml	0	10
2 ml	1	9
3 ml	3	7
4 ml	8	2
5 ml	10	0
6 ml	9	1
7 ml	7	3
8 ml	4	6
9 ml	2	8
10 ml	0	10

Aspiratmenge entspricht dem zusätzlich zum Kathetertotraumvolumen entnommenen Blut; außerdem dargestellt die Anzahl der Proben welche die Kriterien zur Charakterisierung von pulmonalkapillärem Blut erfüllen bzw. nicht erfüllen

4.2 Untersuchungen bei Patienten mit akutem Lungenversagen

4.2.1 Demographische Daten und klinische Charakteristika

Bei 41 Patienten wurde ein akutes Lungenversagen mit Pneumonie diagnostiziert. Demgegenüber entwickelten 29 Patienten eine akute Lungenschädigung ohne pulmonale Infektion und 5 Patienten ein ARDS.

Die Untersuchungsgruppen waren hinsichtlich der biometrischen Größen vergleichbar. Demographische Daten, klinische Charakteristika und globale Sauerstofftransportparameter sind in der Tabelle 4 zusammengefaßt.

Die ARDS-Patienten wiesen signifikant ($p < 0,001$) höhere Werte für den APACHE II-Score (28 ± 2), für die Intubationsdauer (11 ± 2 Stunden), für die Dauer des ITS-Aufenthalts (25 ± 4 Tage) sowie für die Mortalität (4 von 5 Patienten verstarben) auf, als der Rest der Nicht-Pneumoniegruppe.

Tabelle 4:

	Mit Pneumonie (n = 41)	Ohne Pneumonie (n = 34)
Alter, Jahre [MW ± SEM]	53 ± 3	55 ± 3
Geschlecht, männl./weibl. [n]	17/24	14/20
Körpergewicht, kg [MW ± SEM]	75 ± 4	73 ± 5
Körpergröße, cm [MW ± SEM]	172 ± 3	173 ± 3
Erkrankungen/ Operationen		
Herz- u. Gefäßchirurgie	9	7
HNO- u. Kieferchirurgie	7	5
Neurochirurgie	5	6
Bauchchirurgie	5	3
Polytrauma	4	3
Hämatologische Erkrankung	3	4
Akutes Leberversagen	3	2
Endokrinolog. Erkrankung	2	-
Sonstiges	3	4
APACHE II-Score [MW ± SEM]	24 ± 3 *	21 ± 7
DO ₂ , ml/min/m ² [MW ± SEM]	602 ± 12	597 ± 11
VO _{2Kal} , ml/min/m ² [MW ± SEM]	198 ± 3 **	164 ± 2
VO _{2Fick} , ml/min/m ² [MW ± SEM]	147 ± 2	145 ± 2
Intubation, Tage [MW ± SEM]	9 ± 4	8 ± 6
ITS-Dauer, Tage [MW ± SEM]	22 ± 10 *	17 ± 12
Mortalität, n	17 (41 %)	12 (35 %)

** p < 0,01

* p < 0,05

Bei allen Patienten mit Pneumonie wurden pulmonale Infiltrate und eitriges Trachealsekret nachgewiesen. Der radiologische Nachweis der Infiltrate gelang mit Hilfe einer thorakalen Röntgenuntersuchung sowie in 19 Fällen zusätzlich mittels Computertomographie. Außerdem wurde die Diagnose bei 28 Patienten durch den quantitativen Erregernachweis aus dem Sekret der tiefen Atemwege, bei 15 Patienten durch eine positive Blutkultur, bei 7 Patienten durch eine positive Kultur aus dem Pleura-Sekret und in 3 Fällen durch den histologischen Nachweis bei der Autopsie bestätigt. Die prozentuale Verteilung der Leitkeime für die bronchopulmonalen Infektionen stellte sich wie folgt dar: Staphylokokkus aureus 24%, Enterokokken 13%, sonstige gram positive Keime 3%, Pseudomonas 19%, Klebsiellen 14%, Enterobacter 11%, Proteus 8%, sonstige gram negative Keime 2% und Pilze 6%. Die Pneumonie erstreckte sich in 15 Fällen auf einen Lungenlappen, in 16 Fällen auf zwei Lungenlappen und in 10 Fällen auf drei und mehr infizierte Lungenlappen. Im Durchschnitt 10 Tage (Bereich: 5-21 Tage) nach Diagnosestellung erfüllten 24 von 41 Patienten die Kriterien für eine ausgeheilte Pneumonie.

Die akute Lungenschädigung (ALI) war in allen Fällen durch einen plötzlichen Beginn gekennzeichnet. Für diese Patientengruppe wurde ein PCWP von 13 ± 2 mmHg, ein $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ Ratio von 254 ± 4 und ein PEEP von 5 ± 1 cmH₂O ermittelt.

Als prädisponierende Faktoren für die Entstehung eines ARDS wurden multiple Knochenfrakturen (2 Patienten), Sepsis (2 Patienten), Massivtransfusionen (2 Patienten) und Lungenkontusion (1 Patient) registriert. Das $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ Ratio betrug bei den ARDS-Patienten 132 ± 5 während das im Durchschnitt angewandte PEEP-Niveau bei $12 \pm 0,5$ cmH₂O lag. Die arteriellen Hypoxämien erwiesen sich trotz der PEEP-Beatmung in vier Fällen als therapierefraktär, während bei einem Patienten eine passagere Verbesserung der Oxygenierungsparameter erzielt werden konnte. Das durchschnittliche Shuntvolumen betrug $28 \pm 0,5$ %. Alle ARDS-Patienten zeigten eine hochgradig verringerte Compliance (48 ± 2 ml/cm H₂O) und einen hohen mittleren Beatmungsdruck (43 ± 2 mbar).

4.2.2 Intrapulmonaler Sauerstoffverbrauch ($\text{VO}_{2\text{Lunge}}$)

Bei den 41 Patienten mit Pneumonie wurden 286 Meßreihen, bei den 34 Patienten ohne Pneumonie wurden 255 Meßreihen und bei den 24 Patienten mit ausgeheilter Pneumonie wurden 148 Meßreihen zur Bestimmung von $\text{VO}_{2\text{Lunge}}$ durchgeführt.

Die Abbildung 4 zeigt für alle Patienten die Beziehung zwischen gleichzeitig durchgeführten $\text{VO}_{2\text{Kal}}$ - und $\text{VO}_{2\text{Fick}}$ -Messungen.

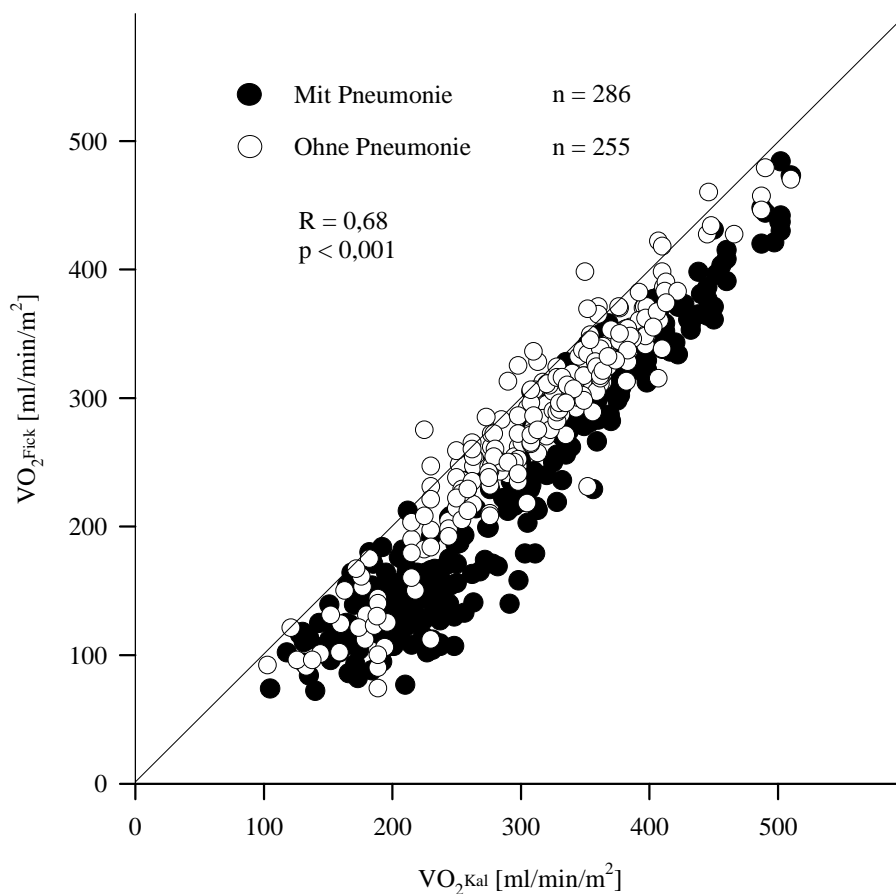


Abb. 4 Beziehung zwischen simultanen Sauerstoffverbrauchsmessungen nach dem Fick'schen Prinzip ($\text{VO}_{2\text{Fick}}$) und mit Hilfe der indirekten Kalorimetrie ($\text{VO}_{2\text{Kal}}$) bei 75 Patienten mit akutem Lungenversagen (41 Patienten mit Pneumonie, 34 Patienten ohne Pneumonie), dargestellt als lineare Regressionsanalyse, n = Zahl

der Meßreihen

Die dazugehörigen Ergebnisse für VO_{2Lunge} , eingeteilt in Patienten mit Pneumonie ($50,7 \pm 1,7$ ml/min/m²), ohne Pneumonie ($19,4 \pm 1,2$ ml/min/m²) und ausgeheilte Pneumonie ($20,3 \pm 1,4$ ml/min/m²) sind in der Abbildung 5 graphisch dargestellt.

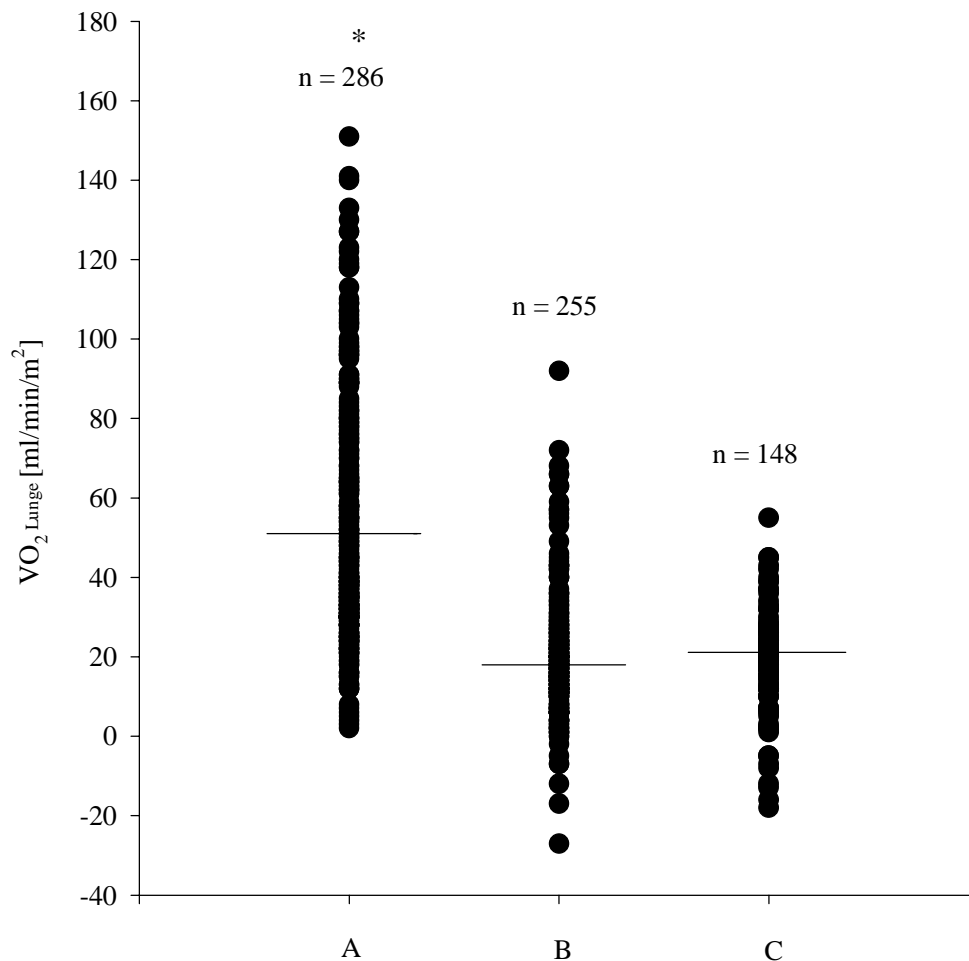


Abb 5 Intrapulmonaler Sauerstoffverbrauch (VO_{2Lunge}): A: Patienten mit Pneumonie, B: Patienten ohne Pneumonie, C: Patienten mit ausgeheilte Pneumonie, n = Zahl der Meßreihen, * signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe A einerseits und den Gruppen B und C andererseits, die Querstriche symbolisieren den Mittelwert jeder Gruppe

Innerhalb der Gruppe ohne Pneumonie gab es keine signifikanten Unterschiede der VO_{2Lunge} zwischen ALI- und ARDS-Patienten ($19,5 \pm 1,1$ ml/min/m² vs. $18,9 \pm 0,6$ ml/min/m²).

4.2.3 Ausmaß der akuten Lungenschädigung

Der Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der pneumonischen Infiltrate und dem intrapulmonalen Sauerstoffverbrauch ist in Abbildung 6 dargestellt.

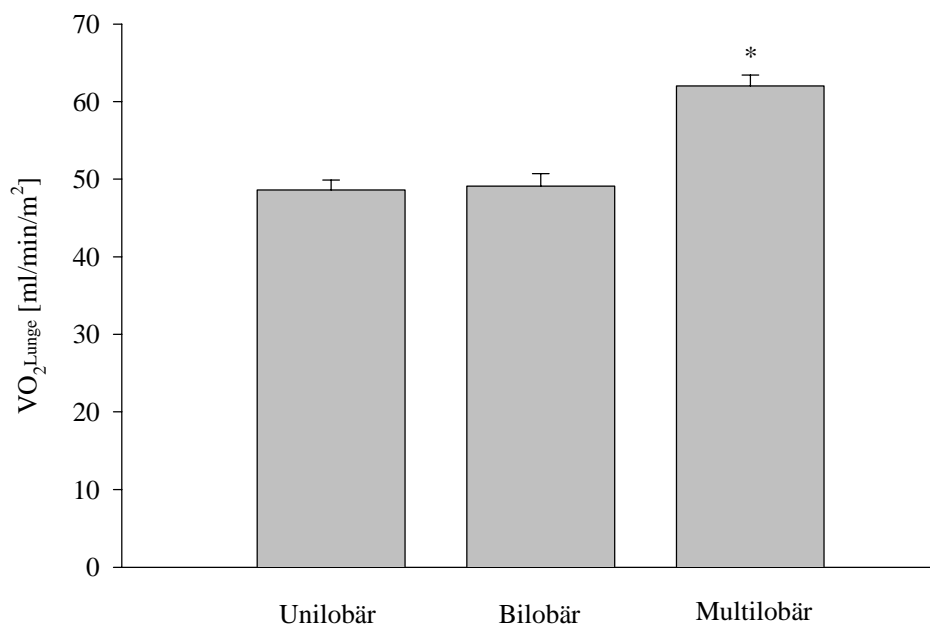


Abb. 6 Intrapulmonaler Sauerstoffverbrauch (VO_{2Lunge}), Unilobar = 1 Lungenlappen betroffen, Bilobar = 2 Lungenlappen betroffen, Multilobar = 3 und mehr Lungenlappen betroffen, * $p < 0,001$ (Vergleich zwischen Unilobar und Bilobar einerseits und Multilobar andererseits)

Es zeigte sich, daß die VO_{2Lunge} mit der Zahl der infizierten Lungenlappen signifikant ansteigt: 1 infizierter Lungenlappen ($48,6 \pm 1,3 \text{ ml/min/m}^2$), 2 infizierte Lungenlappen ($49,1 \pm 1,6 \text{ ml/min/m}^2$), 3 und mehr infizierte Lungenlappen ($62,0 \pm 1,4 \text{ ml/min/m}^2$) ($p < 0,001$).

Bei den Patienten beider Gruppen gab es eine signifikante Beziehung zwischen VO_{2Lunge} und dem Gesamtsauerstoffverbrauch des Körpers ($R = 0,58$; $p < 0,001$). Als Teil des Gesamtsauerstoffverbrauchs des Körpers betrug VO_{2Lunge} in der Pneumoniegruppe $25 \pm 1 \%$ und in der Nicht-Pneumoniegruppe $11 \pm 0,5 \%$ ($p < 0,001$) (ALI $11 \pm 0,5$; ARDS $13 \pm 0,05$).

Die Tabelle 5 faßt die Beziehung zwischen VO_{2Lunge} und verschiedenen Parametern der Lungenfunktion zusammen.

Tabelle 5:

Variable	Mit Pneumonie (MW \pm SEM)	Ohne Pneumonie (MW \pm SEM)	Lineare Regression (VO_{2Lunge} vs. Variabl.)
AaDO ₂ [mmHg]	$248 \pm 7^*$	200 ± 6	$R = 0,12$ n.s.
Q_S/Q_T [%]	$25 \pm 0,6^*$	$18 \pm 0,4$	$R = 0,38$ $p < 0,01$
Murray Score-Pkt.	$2,6 \pm 0,2^{**}$	$1,5 \pm 0,2$	$R = 0,69$ $p < 0,001$
- OI [mmHg]	174 ± 3	220 ± 4	
- PEEP [cmH ₂ O]	$10 \pm 0,3$	$7 \pm 0,2$	
- CPL [ml/cmH ₂ O]	$58 \pm 2,2$	$76 \pm 1,9$	
- RS [Pkt.]	$1,9 \pm 0,05$	0	

AaDO₂ = alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz, Q_S/Q_T =

intrapulmonaler Rechts-Links-Shunt, OI = Oxygenierungsindex $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, PEEP = positiver endexpiratorischer Druck, CPL = statische Compliance, RS = Röntgenscore

Vergleich zwischen den Gruppen: * $p < 0,01$, ** $p < 0,001$

Verhältnis $\text{VO}_{2\text{Lunge}}$ und Variable der Lungenfunktion \Rightarrow angegebene Signifikanzen betreffen die Pneumoniegruppe (n.s. nicht signifikant)

Der Variabilitätskoeffizient pro Patient und Meßtag betrug für $\text{VO}_{2\text{Lunge}}$ $3,2 \pm 0,2 \%$. Zwischen den Meßtagen (während des 3-tägigen Meßprotokolls) wurde ein Variabilitätskoeffizient von $6,1 \pm 0,3 \%$ ermittelt.

Bei 5 Patienten mit Pneumonie und bei 11 Patienten ohne Pneumonie wurde mit Hilfe der thorakalen Röntgenaufnahme eine Ansammlung von interstitieller Flüssigkeit in der Lunge diagnostiziert. Die Bestimmung des EVLW ergab bei diesen Patienten Werte zwischen 8,5 ml/kg und 18,7 ml/kg. Es bestand keine signifikante Beziehung zwischen EVLW und $\text{VO}_{2\text{Lunge}}$.

4.2.4 Bronchoalveoläre Lavage (BAL)

Von der verabreichten BAL-Flüssigkeit wurden im Durchschnitt zwischen 50 und 60 % durch Aspiration aus dem rechten Mittellappen bzw. aus anderen Bereichen der Lunge rückgewonnen. Die Differentialzytologie der BAL-Flüssigkeit (51 ± 12 Zellen $\times 10^4/\text{ml}$ bei Patienten mit Pneumonie, versus 34 ± 9 Zellen $\times 10^4/\text{ml}$ bei Patienten ohne Pneumonie; $p < 0,01$), der Makrophagenanteil in der BAL-Flüssigkeit ($18 \pm 6 \%$ bei Patienten mit Pneumonie, versus $54 \pm 10 \%$ bei Patienten ohne Pneumonie; $p < 0,01$) und der Neutrophilenanteil in der BAL-Flüssigkeit ($73 \pm 9 \%$ bei Patienten mit Pneumonie, versus $38 \pm 8 \%$ bei Patienten ohne Pneumonie; $p < 0,01$) waren in beiden Gruppen signifikant unterschiedlich.

Innerhalb der Nicht-Pneumoniegruppe gab es wiederum deutliche Unterschiede

zwischen den Patienten mit ALI bzw. ARDS. Während die Gesamtzellzahl in der BAL-Flüssigkeit (39 ± 8 Zellen $\times 10^4/\text{ml}$) bei den ARDS-Patienten nur unwesentlich über dem Gruppendurchschnitt lag, war der Makrophagenanteil ($14 \pm 2 \%$) signifikant niedriger ($p < 0,001$) und der Neutrophilenanteil ($66 \pm 3 \%$) signifikant höher ($p < 0,001$) als der Durchschnitt der Nicht-Pneumoniegruppe. Der Proteingehalt in der BAL-Flüssigkeit betrug $270 \pm 100 \mu\text{g/ml}$ in der Pneumonie vs. $110 \pm 65 \mu\text{g/ml}$ in der Nicht-Pneumoniegruppe (ALI: $70 \pm 40 \mu\text{g/ml}$, ARDS: $540 \pm 100 \mu\text{g/ml}$).

In keiner der Patientengruppen konnte eine signifikante Beziehung zwischen der Gesamtzellzahl bzw. der Differentialzytologie in der BAL-Flüssigkeit nachgewiesen werden.

4.2.5 Laktat- und Glukosestoffwechsel

Die Laktatkonzentrationen waren in beiden Untersuchungsgruppen im gemischtvenösen Blut ($1,95 \pm 0,1 \text{ mmol/l}$ bei Patienten mit Pneumonie versus $1,62 \pm 0,1 \text{ mmol/l}$ bei Patienten ohne Pneumonie) höher als im pulmonalkapillären Blut ($1,77 \pm 0,1 \text{ mmol/l}$ bei Patienten mit Pneumonie versus $1,48 \pm 0,1 \text{ mmol/l}$ bei Patienten ohne Pneumonie) und höher als im arteriellen Blut ($1,75 \pm 0,1 \text{ mmol/l}$ bei Patienten mit Pneumonie versus $1,5 \pm 0,1 \text{ mmol/l}$ bei Patienten ohne Pneumonie) ($p < 0,001$ für beide Gruppen).

Die Beziehung zwischen gemischtvenöser und pulmonalkapillärer, gemischtvenöser und arterieller sowie pulmonalkapillärer und arterieller Laktatkonzentration wurde für alle Patienten in der Abbildung 7 dargestellt.

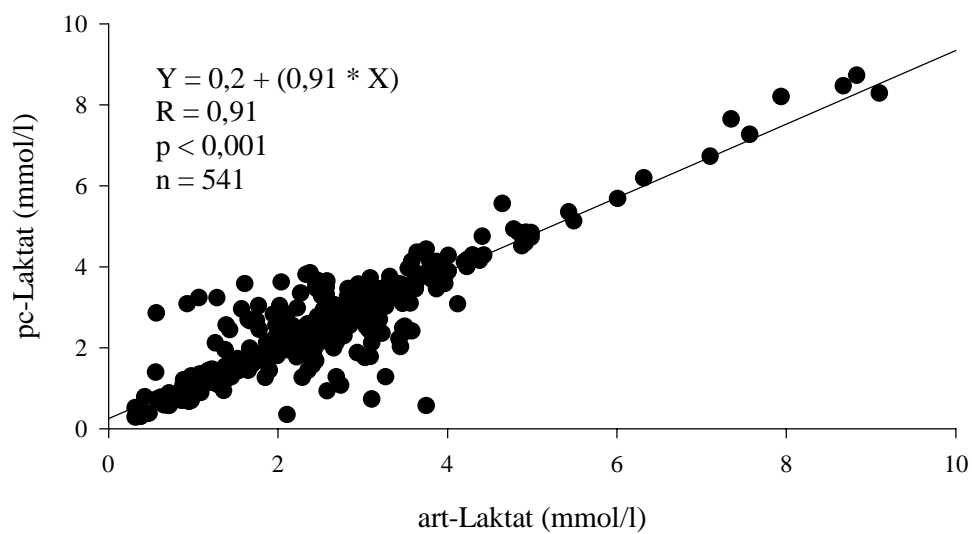
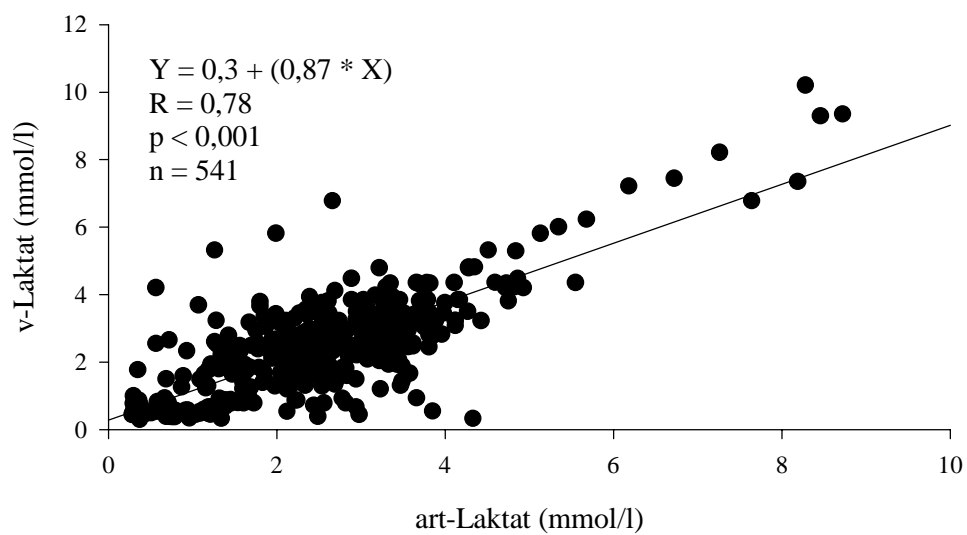
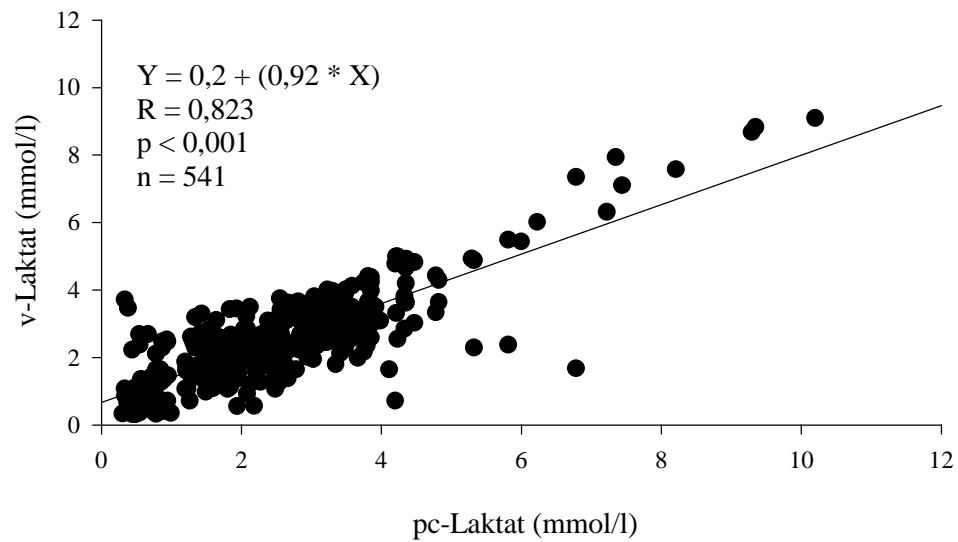


Abb. 7. Korrelation zwischen simultanen Messungen der Laktatkonzentration im gemischtvenösen (v), pulmonalkapillären (pc) und arteriellen (art) Blut von 75 Patienten mit akutem Lungenversagen, dargestellt als lineare Regressionsanalyse (n = Zahl der Einzelmessungen)

Der mittlere Variabilitätskoeffizient, berechnet für aufeinanderfolgende Messungen, betrug 3,8 % für die gemischtvenösen, 4,2 % für die pulmonalkapillären und 4,0 % für die arteriellen Laktatkonzentrationen.

Von den 286 Laktatbestimmungen in der Pneumoniegruppe zeigten 157 Messungen (55%) einen positiven Laktatgradienten, 39 Messungen (14%) einen negativen Laktatgradienten und 90 Messungen (31%) einen Null-Gradienten. Von den 255 Laktatbestimmungen in der Nicht-Pneumoniegruppe zeigten 82 Messungen (33%) einen positiven Laktatgradienten, 93 Messungen (36%) einen negativen Laktatgradienten und 80 Messungen (31%) einen Null-Gradienten.

Der transpulmonale Laktatgradient war $0,19 \pm 0,02$ mmol/l in der Pneumoniegruppe versus $0,12 \pm 0,02$ mmol/l in der Nicht-Pneumoniegruppe ($p < 0,001$). Innerhalb der Nicht-Pneumoniegruppe wiesen die ARDS-Patienten einen negativen transpulmonalen Laktatgradienten auf ($-0,34 \pm 0,01$ mmol/l) und unterschieden sich diesbezüglich signifikant von den ALI-Patienten ($0,14 \pm 0,01$ mmol/l, $p < 0,001$).

Abbildung 8 stellt den transpulmonalen Laktatfluß in Abhängigkeit von der Art der akuten Lungenschädigung dar. Während es in der Pneumoniegruppe zu einem positiven Laktatfluß kam (Laktatutilisation), war der Laktatfluß bei den ALI-Patienten neutral und bei den ARDS-Patienten wurde ein negativer Laktatfluß beobachtet (Laktatproduktion).

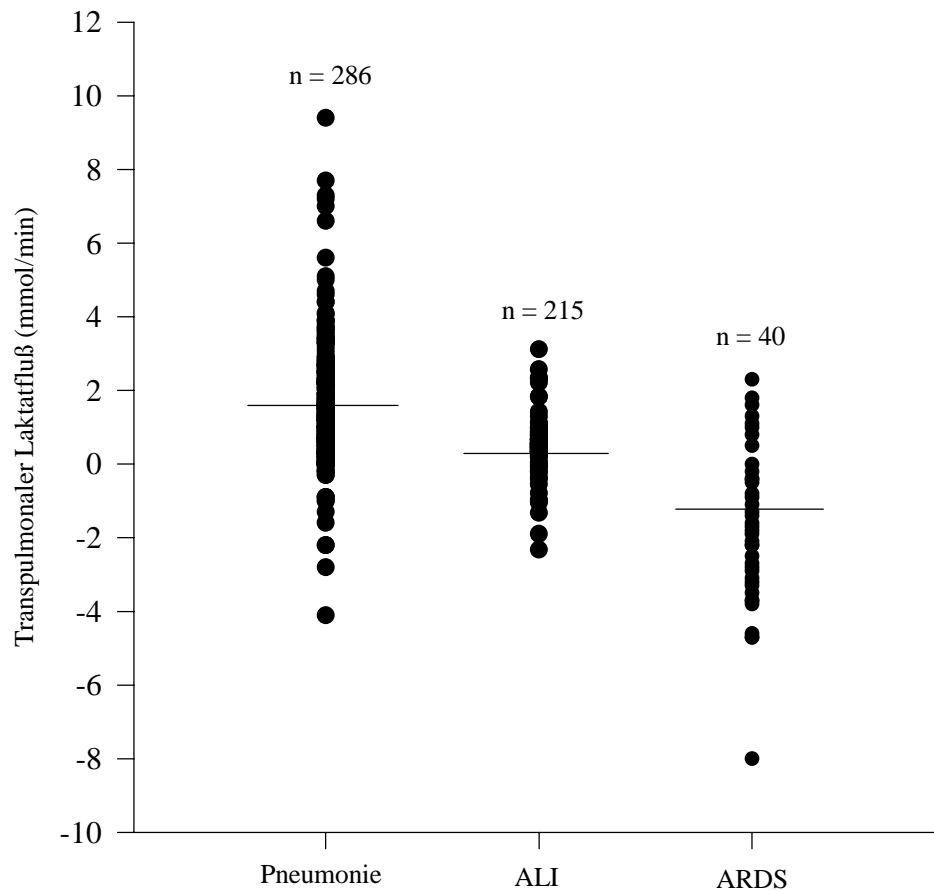


Abb. 8. Transpulmonaler Laktatfluß bei 75 Patienten mit akutem Lungenversagen (n = Zahl der Einzelmessungen). Die Querstriche symbolisieren den Mittelwert jeder Gruppe: Pneumonie ($1,5 \pm 0,09$ mmol/min), Akute Lungenschädigung/ ALI ($0,5 \pm 0,08$ mmol/min), Akutes Atemnotsyndrom des Erwachsenen/ ARDS ($-1,7 \pm 0,14$ mmol/min)

Pneumonie vs. ALI ($p < 0,01$); Pneumonie vs. ARDS ($p < 0,001$); ALI vs. ARDS ($p < 0,01$)

Zwischen der gemischtvenösen Laktatkonzentration und dem transpulmonalen Laktatfluß bestand ebenfalls eine signifikante Beziehung ($R = 0,34$; $p < 0,05$). Die Beziehung zwischen VO_{2Lunge} und dem transpulmonalen Laktatfluß ist für beide Gruppen in der Abbildung 9 dargestellt.

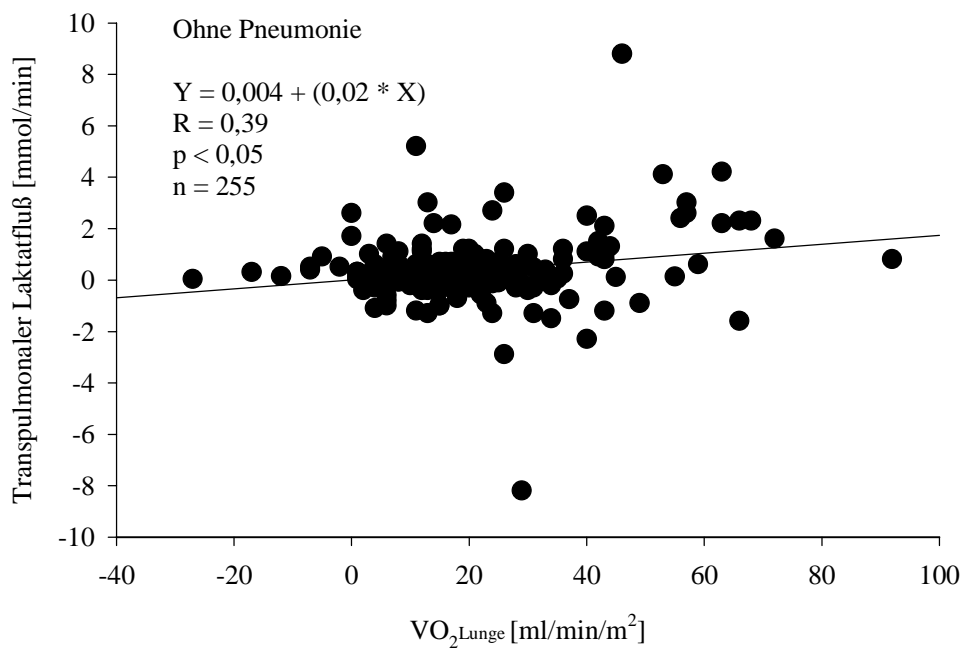
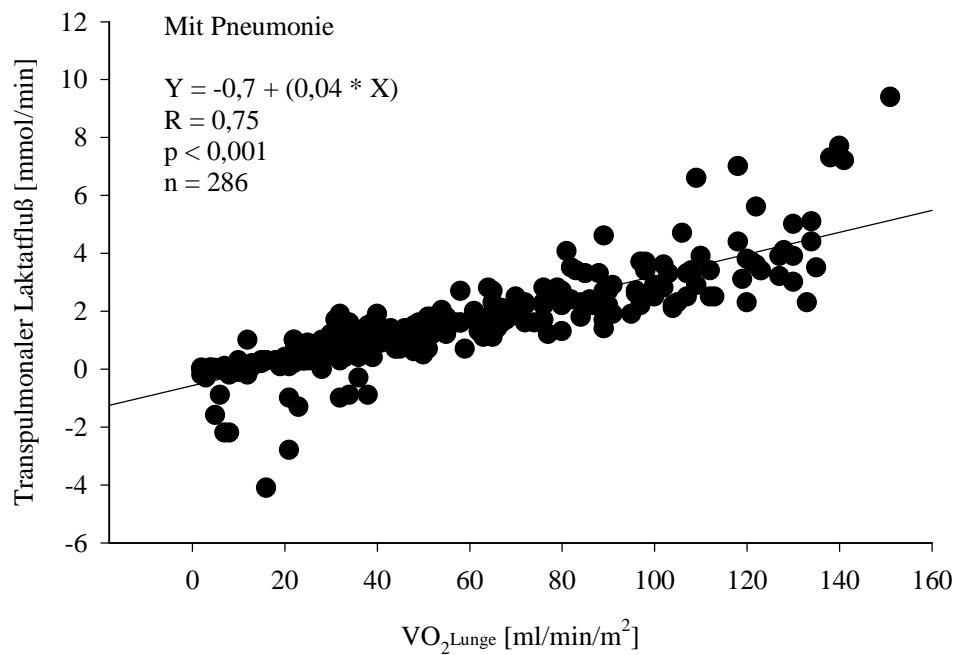


Abb. 9. Beziehung zwischen intrapulmonalem Sauerstoffverbrauch (VO_{2Lunge}) und transpulmonalem Laktatfluß bei Patienten mit und ohne Pneumonie, dargestellt als lineare Regressionsanalyse (n = Zahl der Einzelmessungen)

Während bei den Pneumoniepatienten die arterielle Glukosekonzentration ($7,1 \pm 0,5$ mmol/l) und die pulmonalkapilläre Glukosekonzentration ($7,1 \pm 0,7$ mmol/l) signifikant niedriger waren als die gemischtvenöse Glukosekonzentration ($7,5 \pm 0,6$ mmol/l; $p < 0,01$), bestand bei den Patienten ohne Pneumonie kein signifikanter Unterschied zwischen arterieller ($7,2 \pm 0,7$ mmol/l), pulmonalkapillärer ($7,3 \pm 0,8$ mmol/l) und gemischtvenöser Glukosekonzentration ($7,3 \pm 0,6$ mmol/l). Dies traf gleichermaßen auf ALI- und ARDS-Patienten zu. Der mittlere Variabilitätskoeffizient, berechnet für aufeinanderfolgende Messungen, betrug 2,5% für die gemischtvenösen, 2,3% für die pulmonalkapillären und 2,9% für die arteriellen Glukosekonzentrationen.

Von den 286 Glukosebestimmungen in der Pneumoniegruppe zeigten 117 Messungen (41%) einen positiven Glukosegradienten, 110 Messungen (38%) einen Null-Gradienten und 59 Messungen (21%) einen negativen Glukosegradienten. Von den 255 Glukosebestimmungen in der Nicht-Pneumoniegruppe zeigten 63 Messungen (25%) einen positiven Glukosegradienten, 108 Messungen (42%) einen Null-Gradienten und 84 Messungen (33%) einen negativen Glukosegradienten. Der transpulmonale Glukosegradient war $0,31 \pm 0,09$ mmol/l in der Pneumoniegruppe versus $0,18 \pm 0,07$ mmol/l in der Nicht-Pneumoniegruppe ($p < 0,001$).

Zwischen der gemischtvenösen Glukosekonzentration und dem transpulmonalen Glukosefluß konnte keine signifikante Beziehung nachgewiesen werden. Das Verhältnis zwischen VO_{2Lunge} und dem transpulmonalen Glukosefluß ist in der Abbildung 10 dargestellt. Während in der Pneumoniegruppe eine signifikante Beziehung zwischen beiden Größen bestand, konnte in der Nicht-Pneumoniegruppe keine signifikante Relation nachgewiesen werden.

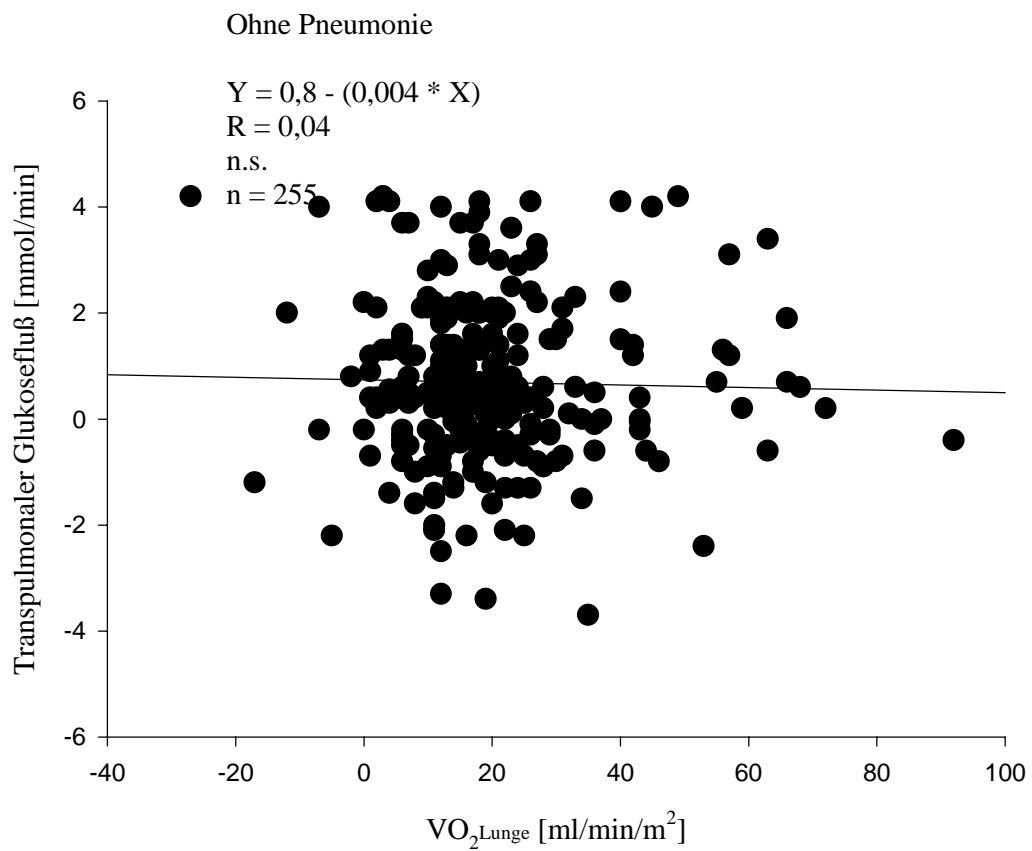
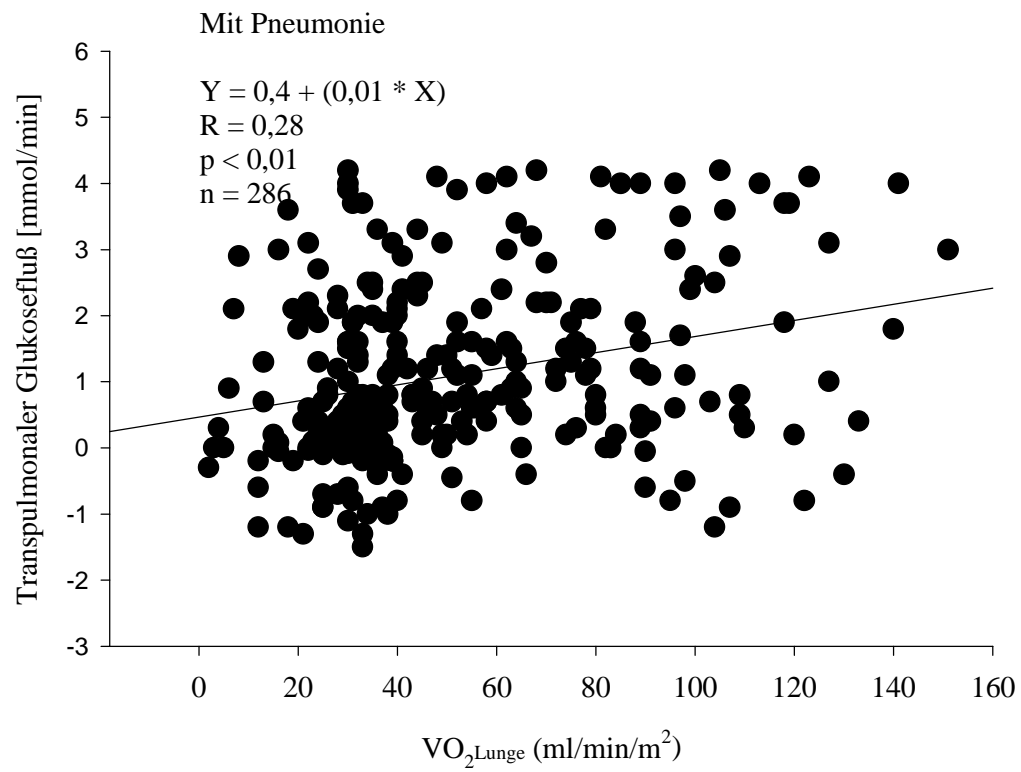


Abb. 10. Beziehung zwischen intrapulmonalem Sauerstoffverbrauch (VO_{2Lunge})

und transpulmonalem Glukosefluß bei Patienten mit und ohne Pneumonie, dargestellt als lineare Regressionsanalyse (n = Zahl der Einzelmessungen)

4.2.6 Laktat/ Pyruvat-Verhältnis und Lipidperoxyde

Bei 7 Patienten aus der Pneumoniegruppe war der intrapulmonale Sauerstoffverbrauch aller Einzelmessung oberhalb des „cut off“ Wertes von 90 ml/min/m². Bei diesen Patienten wurden insgesamt 24 Bestimmungen (3-4 Messungen pro Patient) der Plasmakonzentrationen von Cholesterolhydroperoxyd, Fettsäurehydroperoxyd, Pyruvat und Laktat im arteriellen und im gemischtvenösen Blut durchgeführt.

Lediglich bei 2 der 7 Patienten waren alle gemessenen transpulmonalen Laktat/Pyruvat-Gradienten > 12. Bei den anderen Patienten wurden sowohl Gradienten > 12 als auch ≤ 12 gefunden. Es gab keine signifikante Beziehung zwischen der Existenz niedriger oder hoher Laktat/Pyruvat-Gradienten und Parametern der Lungenfunktion wie der alveolo-arteriellen Sauerstoffpartialdruckdifferenz (AaDO₂) und dem pulmonalvaskulären Widerstand (PVR).

Allerdings war die Existenz von Laktat/Pyruvat-Gradienten > 12 in allen Fällen mit hohen Plasmakonzentrationsgradienten von Lipidperoxyden verbunden. Andererseits waren Laktat/Pyruvat-Gradienten ≤ 12 mit niedrigen Plasmakonzentrationen von Lipidperoxyden assoziiert.

Die Ergebnisse von Laktat/Pyruvat-Gradienten, transpulmonalen Konzentrationsgradienten von Lipidhydroperoxyden und intrapulmonalem Sauerstoffverbrauch sind in der Tabelle 6 zusammengefaßt.

Tabelle 7:

Laktat : Pyruvat- Verhältnis	VO ₂ Lunge (ml min ⁻¹ m ⁻²)	PVR dyn sec cm ⁻⁵ m ⁻²	Fettsäure- hydroperoxyd (μM)	Cholesterol hydroperoxyd (μM)
> 12	91 ± 18 ^{ns}	222 ± 33	0,69 ± 0,28**	0,41 ± 0,13*
≤ 12	95 ± 30	235 ± 20	0,01 ± 0,007	0,03 ± 0,02

Ergebnisse dargestellt als Mittelwerte ± SEM, ns = nicht signifikant,

VO₂ Lunge = intrapulmonaler Sauerstoffverbrauch, PVR = pulmonalvaskulärer Widerstand,

p < 0,01, ** p < 0,001

4.2.7 Outcome-Prognose

Der Wert verschiedener Funktionsparameter bei der Vorhersage des Outcomes der Patienten wurde anhand der Kriterien Sensitivität und Spezifität geprüft. Ziel war dabei die Vorhersage der Mortalität während des Krankenhausaufenthaltes. Die ermittelten Werte dieser Analyse sind in Tabelle 8 zusammengefaßt.

Tabelle 8:

Parameter	Sensitivität	Spezifität
VO ₂ Lunge [≥ 50 ml/min/m ²]	34	16
Transpulm. Laktatgradient [$\geq 0,2$ mmol/l]	23	36
Transpulm. Glukosegradient [$\geq 0,2$ mmol/l]	28	41
AaDO ₂ [≥ 250 mmHg]	65	47
Intrapulmonaler Shunt [$\geq 25\%$]	79	62
APACHE II Score [> 20]	82	76
Murray Score [$\geq 2,5$]	88	71
Plasmalaktat (arteriell) [$\geq 2,0$]	53	50

Beim Vergleich dieser Daten ist zu erkennen, daß der Vorhersagewert von VO₂Lunge, transpulmonalem Laktatgradienten und transpulmonalem Glukosegradienten für die Mortalität im Krankenhaus, sehr begrenzt ist. Sowohl die Sensitivität als auch die Spezifität waren für die genannten Parameter gering ausgeprägt. Demgegenüber zeigten AaDO₂, intrapulmonaler rechts-links-Shunt, Murray Score und APACHE II Score bezüglich Sensitivität und Spezifität eine akzeptable Aussagekraft.

5 Diskussion

5.1 Akute Lungenschädigung

In der vorliegenden Untersuchung wurde geprüft, ob Veränderungen des oxydativen Metabolismus der Lunge bei Patienten mit akutem Lungenversagen von der Genese der Lungenschädigung abhängig sind.

Um diese Hypothese substantzieren zu können, war es notwendig, die verschiedenen Formen des akuten Lungenversagens genau zu definieren und eindeutige Unterscheidungskriterien festzulegen. Diese Zuordnung ist jedoch schwierig, da sowohl die zu Grunde liegenden Pathomechanismen, als auch die resultierende klinische Symptomatik häufig Überlagerungen zwischen den einzelnen Krankheitsbildern zeigen [94].

Man kann davon ausgehen, daß inflammatorische Gewebereaktionen bei allen Formen des akuten Lungenversagens involviert sind [95]. Der jeweilige Schädigungsreiz bzw. das schädigende Agens verursacht eine lokale Entzündungsreaktion mit örtlichen Durchblutungsstörungen, Schwellung des Gefäßendothels, Steigerung der Gefäßpermeabilität und Proliferation ortsständiger Zellen [96, 97, 98]. Gleichzeitig wird die Aktivierung körpereigener Mediatorsysteme getriggert wie z.B. dem Gerinnungs-, Komplement- oder Kallikreinsystem [99, 100, 101]. Diese Aktivierungsprozesse verlaufen kaskadenartig und sind durch eine ausgeprägte Verflechtung gekennzeichnet. Sie bilden letztlich die Grundlage für die allgemeine klinische Symptomatik.

Ein wichtiges Unterscheidungskriterium bei unseren Patienten war das Vorliegen bzw. die Abwesenheit einer infektiösen Lungenschädigung (Pneumoniegruppe vs. Nicht-Pneumoniegruppe), d.h. die Präsenz von Infektionserregern mit dem Merkmal der Pathogenität. Bei diesen Erregern handelte es sich vor allem um Bakterien, die den Wirtsorganismus durch Toxine und Stoffwechselmetaboliten schädigen [102].

Auf die nosokomiale Pneumonie entfallen rund 15% aller im Krankenhaus erworbenen Infektionen [103]. Außerdem stellt sie die häufigste nosokomiale Infektion auf Intensivstationen dar [104]. Diesbezüglich schwanken die Häufigkeitsangaben jedoch zwischen 9% und 40% [38, 105]. Für diese hohe Varianz wird u.a. die unterschiedliche Sensitivität und Spezifität der einzelnen

Diagnosekriterien verantwortlich gemacht [106].

Die klinische Diagnose der Pneumonie allein anhand konventioneller Kriterien (Fieber, Leukozytose, neue Infiltrate im Thoraxröntgen, eitriges Sputum) zu stellen, kann zu falschen Ergebnissen führen [107]. Darüberhinaus sind die Ergebnisse, die durch das Anzüchten von Sputumproben aus dem oberen Respirationstrakt gewonnen werden weniger spezifisch wie jene von Bronchialsekretproben [108].

Wegen dieser Einschränkungen stützten wir uns bei der Diagnosestellung auf die Richtlinien der internationalen Konsensuskonferenz über die klinische Untersuchung beatmungsbedingter Pneumonien [82] und berücksichtigten Befunde von bronchoalveolärer Lavage, thorakaler Computertomographie und Autopsie sowie mikrobiologische Befunde aus der Blutkultur bzw. dem Pleurasekret.

In einer großangelegten Multicenterstudie der Europäischen Gesellschaft für Intensivmedizin, in die 996 Patienten von 107 Intensivstationen aus 18 Ländern eingeschlossen wurden, konnte eine Pneumonie-Inzidenz von 8,9% nachgewiesen werden [36]. Diese Zahl stieg jedoch nach sieben Behandlungstagen auf 15,8% und nach vierzehn Tagen auf 23,4%. Es zeigte sich außerdem, daß der Einsatz künstlicher Beatmungsverfahren das Risiko an einer nosokomialen Pneumonie zu erkranken, deutlich erhöhte. Für die Diagnosestellung wurden in dieser Studie klinische, radiologische und mikrobiologische Kriterien zu Grunde gelegt. Achtundachtzig Prozent aller Pneumoniepatienten zeigten mindestens 3 klinische Symptome, während 95% die radiologischen und 91% die mikrobiologischen Kriterien erfüllten. Unsere eigenen Ergebnisse wiesen eine noch höhere Übereinstimmung zwischen den einzelnen Parametern auf (nahezu 100%), so daß mit großer Sicherheit vom Vorliegen pulmonaler Infektionen ausgegangen werden konnte.

Obwohl die Leitkeime in Abhängigkeit vom jeweiligen Antibiotikaregime von Intensivstation zu Intensivstation variieren können, gehören dennoch *Staphylokokkus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Klebsiella pneumoniae* zu den häufigsten Erregern von nosokomialen Pneumonien bei Intensivpatienten [109]. Außerdem geht eine Pneumonie bei kontrolliert beatmeten Patienten häufig auf mehrere bakterielle Erreger zurück [110]. So stellten Fagon et al. fest, daß bei

40% der untersuchten Patienten mehrere Mikroorganismen isoliert werden konnten [38]. Im Hinblick auf das Erregerspektrum und auf die Existenz von Mischinfektionen entsprachen die Ergebnisse der vorliegenden Studie weitgehend den Literaturangaben.

Ungeachtet der Verbesserungen in der antibakteriellen Chemotherapie und bei den supportiven intensivmedizinischen Maßnahmen bleibt die bakterielle Pneumonie eine Infektion mit einer hohen Mortalitätsrate [40]. In mehreren Übersichtsarbeiten wurde die Mortalität der nosokomialen Pneumonie auf 30-70% geschätzt [38, 39, 40, 41].

Andererseits wurden in klinischen Prospektivstudien Mortalitätsraten zwischen 4% und 35% gefunden [111, 112]. Unsere eigenen Untersuchungsergebnisse entsprechen mit einer Mortalitätsrate von 41% etwa dem Mittelwert der verfügbaren Literaturangaben. Die sehr unterschiedlichen Daten zur Mortalität der nosokomialen Pneumonie sind durch vielfältige Einflußfaktoren bedingt. Dazu gehören u.a. Unterschiede bei der Patientenselektion, bei den präventiven Maßnahmen und beim intensivtherapeutischen Behandlungsregime [39, 113, 114]. Diese Faktoren können von Intensivstation zu Intensivstation variieren und das Outcome der Patienten beeinflussen.

Bei der Patientengruppe ohne infektiöse Lungenschädigung (Nicht-Pneumoniegruppe) wurde eine zusätzliche Unterteilung entsprechend dem Schweregrad der Lungenfunktionsstörung vorgenommen (ALI, ARDS). Im Hinblick auf Oxygenierungsindices, intrapulmonalen Shunt, Lungencompliance und pulmonalkapillären Wedge-Druck war diese Differenzierung ohne Einschränkungen möglich. Problematisch war jedoch die röntgenmorphologische Differentialdiagnose der pulmonalen Infiltrate. Dies traf besonders auf die Fragestellung zu, ob eine Pneumonie als Sekundärkomplikation eines ARDS auftrat oder nicht, bzw. ob sich umgekehrt ein ARDS aus einer Pneumonie entwickelt hat. Wegen der gewünschten, klaren Abgrenzung der Krankheitsbilder, war die Klärung dieser Fragen von zentraler Bedeutung für unsere Untersuchung.

Bei allen Formen des akuten Lungenversagens können auf den Röntgen-Thoraxbildern Verschattungen auftreten, deren diagnostische Zuordnung oft erhebliche Probleme bereitet [115]. So werden diese Verschattungen zwar meist als Infiltrate erkannt und lösen dann differentialdiagnostische Überlegungen aus,

andererseits können nicht-infiltrative Konsolidierungen oder homogene Flüssigkeitsansammlungen auf den technisch oftmals unbefriedigenden Betaufnahmen Infiltrate vortäuschen und die diagnostischen Probleme vergrößern [115]. Letztlich können die röntgenmorphologischen Substrate verschiedener akuter Lungenschädigungen wie Kontusion, Aspiration, ARDS, Pneumonie, Atelektase oder Embolie ähnlich sein [116].

Um diesem Problem zu begegnen, wurden die Thorax-Betaufnahmen nach röntgenmorphologischen Kriterien wie Verschattungsdichte, Ausdehnung der Verschattung, begleitender Erguß und zeitlicher Verlauf beurteilt, die in kontrollierten Studien von Treugut et al. und Wallner et al. evaluiert wurden [115, 116].

In der vorliegenden Untersuchung wurden überwiegend alveoläre Infiltratmerkmale registriert. Außerdem fand sich ein kleiner Prozentsatz von sicher interstitiellen Infiltraten, die am deutlichsten im Anfangsstadium des ARDS erkennbar waren. Die Häufigkeit schwer definierbarer Infiltrate war am größten bei den Pneumoniepatienten. Im Gegensatz dazu konnten bei einem großen Teil der ALI-Patienten röntgenologisch keine Infiltrate nachgewiesen werden. Große Schwankungen waren auch hinsichtlich der Röntgendichte der Infiltrate zu verzeichnen. Die ARDS-Infiltrate erschienen diesbezüglich am homogensten und am dichtesten entsprechend der schweren generalisierten Lungenschädigung. Im Hinblick auf die Infiltratlokalisation waren beide Lungenhälften nahezu gleichhäufig betroffen. Beidseitige perihiläre Infiltrate und symmetrische Infiltratbilder wurden jedoch nur bei den ARDS-Patienten gefunden.

Der zeitliche Verlauf der Infiltrate und hier insbesondere der Zeitpunkt des ersten Auftretens, erwies sich als wichtigstes Kriterium für differentialdiagnostische Fragestellungen. Unter diesem Aspekt bestand also Übereinstimmung mit den Ergebnissen der o.g. Arbeitsgruppen.

Die röntgenmorphologischen Veränderungen bei Pneumonie bilden sich meist über mehrere Tage bis zu ihrer vollen Intensität aus. Häufig werden die röntgenologischen Zeichen einer Pneumonie erst 24 bis 48 Stunden nach Einsetzen der klinischen Symptomatik registriert, allerdings persistieren sie auch länger [117].

Einen typischen zeitlichen Verlauf zeigt das ARDS. Nach einer Latenzphase von

12 Stunden entwickelt sich meist über 1 bis 2 Tage eine zunehmende Verschattung, die sich in den nachfolgenden Tagen zurückbildet und schließlich in eine vorwiegend interstitielle Verschattung übergeht [118]. Dies entspricht dem pathologisch-anatomischen Verlauf dieses Krankheitsbildes, bei dem die fibrös-hyaline Organisationsphase der exsudativen Phase folgt [119]. Allerdings sind auch untypische Zeitverläufe zu beobachten, die mehr als bei allen anderen Patienten durch zusätzliche Lungenschädigungen bedingt sind [115]. So kann es beispielsweise zu einer bakteriellen Superinfektion kommen.

Es wird allgemein angenommen, daß die nosokomiale Pneumonie eine häufige Komplikation des ARDS darstellt [120]. Demgegenüber konnten Sutherland und Mitarbeiter in einer prospektiven Studie an 105 beatmeten Patienten mit ARDS zeigen, daß die Pneumoniehäufigkeit mit ca. 14% wesentlich geringer ist, als vermutet [62]. Für die Diagnostik der Pneumonie wurden ähnliche Kriterien wie in unserer Untersuchung zu Grunde gelegt, d.h. mikrobiologische Befunde, gewonnen durch die bronchoalveoläre Lavage, wurden berücksichtigt. Erwartungsgemäß stieg die Pneumonie-Inzidenz deutlich an, wenn lediglich klinische Symptome als Einschlußkriterien benutzt wurden.

Veränderungen des extravaskulären Lungenwassers sind gekennzeichnet durch einen raschen Wechsel des röntgenologischen Befundes. Die Verschattungen sind dabei meist hilofugal oder in den abhängigen Partien der Lunge lokalisiert. Um eine Zunahme des extravaskulären Lungenwassers verifizieren zu können, benutzten wir zusätzlich das COLD-System (COLD steht für CIRCULATION, OXYGENIERUNG, LUNGENWASSER, DIAGNOSTIK), ein Verfahren welches auf der kombinierten Anwendung von Thermodilution und Farbstoffdilution beruht. Es konnte gezeigt werden, daß die Quantifizierung des extravaskulären Lungenwassers gut mit qualitativen Parametern der akuten Lungenschädigung wie den Oxygenierungsindices korreliert [85].

Bei unklarer Röntgenmorphologie oder bei Diskrepanzen zwischen dem klinischen Zustand des Patienten und den Röntgen-Thorax-Befunden wurde zusätzlich eine thorakale Computertomographie durchgeführt. Besonders bei kleineren Infiltraten in der dorso-basalen Lungenregion erwies sich die Computertomographie im Vergleich mit dem Thoraxröntgen als sensitiver. Dieses Ergebnis stimmt mit den Erfahrungen anderer Arbeitsgruppen überein [60, 61].

5.2 Sauerstofftransportmechanismen und globaler Sauerstoffverbrauch des Organismus

Die primäre Aufgabe des kardiorespiratorischen Systems besteht in der Aufrechterhaltung der zellulären Sauerstoffversorgung [121].

Der Atmosphärensauerstoff wird durch Ventilationsmechanismen zu den Lungenalveolen transportiert. Dort erfolgt der Austausch der Atemgase entsprechend ihrer Partialdruckdifferenzen zwischen Alveolen und Lungenkapillaren. Der Sauerstoff diffundiert durch das Alveolarepithel, das Interstitium und das Kapillarendothel und gelangt über das Plasma zum Erythrozyten. Der chemisch gebundene Sauerstoff wird mit dem Blut über die Kapillaren und Arterien zu den peripheren Geweben transportiert.

Die Größe der Sauerstoffmenge, die pro Zeiteinheit mit dem Blutstrom zu den einzelnen Organen gelangt wird als Sauerstoffangebot bezeichnet [122]. Das Sauerstoffangebot ergibt sich aus dem Produkt von arteriellem Sauerstoffgehalt und der Durchblutungsgröße (Herzzeitvolumen). Wie aus dieser Beziehung abzuleiten ist, sind bei gleichem arteriellen Sauerstoffgehalt Unterschiede des Sauerstoffangebots in den verschiedenen Organen ausschließlich auf die Größe der Durchblutung zurückzuführen. Jede Veränderung der Durchblutungsgröße als Folge von Änderungen des peripheren Gefäßwiderstandes oder des arteriellen Mitteldrucks führt unmittelbar zu einer Veränderung des Sauerstoffangebots in einem Gewebe [123].

Die Größe des Sauerstoffbedarfs eines Gewebes, der im Sauerstoffverbrauch seinen Ausdruck findet, wird vom Funktionszustand der einzelnen Zellen bestimmt [124]. Er ist Ausdruck für die metabolische Leistung der Zellen in ihrer Gesamtheit. Der Sauerstoffverbrauch ergibt sich aus dem Produkt von Sauerstoffgehaltsdifferenz im zuführenden arteriellen und im abfließenden gemischtvenösen Blut und der Durchblutungsgröße (Herzzeitvolumen).

Ausgelöst durch komplexe Ursachen kann der Sauerstofftransport bei schwerkranken Intensivpatienten auf mehreren Ebenen gestört sein [125]. Im

akuten Lungenversagen ist bereits die Sauerstoffaufnahme in den Körper durch Ventilations- und/ oder Gasaustauschstörungen entscheidend beeinträchtigt [126]. Demgegenüber werden Störungen des konvektiven Sauerstofftransports durch Herzinsuffizienz, Hypovolämie, arterielle Hypotonie und Anämie verursacht [127].

Durch Therapiemaßnahmen wie Volumen- und Erythrozytensubstitution, Erhöhung der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration und Anwendung von Katecholaminen werden vor allem Störungen auf der Ebene des konvektiven Transports behandelt [128]. Dies führt zwar zu einer Erhöhung des globalen Sauerstoffangebots, andererseits werden jedoch Störungen auf der Ebene des Regionalblutflusses, auf der Ebene der Gewebssauerstoffversorgung sowie auf zellulärer Ebene nur unwesentlich verbessert [129]. Gerade bei Intensivpatienten spielen Phänomene wie die Veränderung der Plasmaviskosität, des Gefäßtonus und der Austauschoberfläche sowie die Entstehung von Mikroembolien, Endothelzellschäden, Erythrozytendeformierungen und interstitiellen Ödemen eine besondere Rolle [130]. Es kommt zu ausgeprägten Verteilungsstörungen, die einzelne Organkreisläufe oder regionale Perfusionsgebiete besonders betreffen können [130].

Wird ein kritisches Sauerstoffangebot unterschritten, das nicht mehr durch eine entsprechende Steigerung der O_2 -Extraktion im Gewebe kompensiert werden kann, so stellen die Zellen ihre Energiegewinnung auf anaerobe Stoffwechselprozesse um [131]. Bei schwerkranken Intensivpatienten kann dieser kritische Schwellenwert des Sauerstoffangebotes wesentlich höher als beim Gesunden in Ruhe liegen [132].

Andererseits kann die Atemmuskulatur selbst große Mengen an Sauerstoff verbrauchen, wenn die Atemarbeit durch ein akutes Lungenversagen gesteigert ist [133]. Die frühzeitige Minderung der Atemarbeit durch künstliche Beatmung und die Unterdrückung von Streß und unnötigen Muskelbewegungen durch ausreichende Sedierung und eventuelle Muskelrelaxierung können für die Verhinderung eines unnötigen Sauerstoffverbrauchs bei diesen Patienten von Bedeutung sein [134, 135]. In der vorliegenden Studie wurden beide Untersuchungsgruppen unter Berücksichtigung dieser Aspekte therapiert.

5.3 Mechanismen des zellulären Sauerstoffverbrauchs

Der Sauerstoffverbrauch in den Geweben ist eng an die Beziehung zwischen seiner molekularen Struktur und seinem Redoxverhalten gekoppelt. Die Zellatmung basiert auf der aeroben Metabolisierung von energiereichen Substraten durch molekularen Sauerstoff [136].

Dieser Prozeß verläuft in 3 Phasen [137]:

1. die oxydative Bildung von Acetyl-CoA aus Pyruvat, Fettsäuren und einigen Aminosäuren,
2. der Abbau von Acetylresten des Acetyl-CoA im Zitronensäurezyklus mit der Bildung von 2 Molekülen CO_2 und 4 Paaren energiereicher Wasserstoffatome und
3. die Spaltung der Wasserstoffatome in Protonen und energiereiche Elektronen, die dann weitergegeben werden an den molekularen Sauerstoff, der letztlich den Elektronen-Akzeptor in der Atmung darstellt.

Diese Reaktionen sind mit der Phosphorylierung von ADP gekoppelt. Der Elektronentransport ist die Grundlage für die zelluläre Gewinnung von freier Energie, von der ein großer Teil durch die oxydative Phosphorylierung in Form von energiereichen Phosphatbindungen (ATP) gespeichert wird [138].

Die Reihe der Enzyme und Trägersubstanzen, die den Transport der Reduktionsäquivalente von den Substraten zum molekularen Sauerstoff sicherstellen, wird als Atmungskette bezeichnet und befindet sich in den Mitochondrien [137]. Spezifische Dehydrogenasen setzen bei jedem Durchgang durch den Zitronensäurezyklus 4 Paare von Wasserstoffatomen frei. Diese Wasserstoffatome geben ihre Elektronen an die Elektronen-Transportkette ab und gehen als H^+ -Ionen in wässrige Lösung über. Die Elektronen werden dann entlang der Atmungskette weitertransportiert, bis sie das Zytochrom aa oder die Zytochromoxydase erreichen, die die Elektronen an den Sauerstoff weitergeben. Auch Wasserstoff, der durch die Einwirkung von Dehydrogenasen auf Pyruvat, Fettsäuren und Aminosäuren während ihres Abbaus zu Acetyl-CoA entsteht, gibt seine Elektronen an die Atmungskette ab. Beim Transport der Elektronen entlang

der Atmungskette verlieren sie freie Energie, die in Form von ATP durch molekulare Mechanismen an der Innenseite der mitochondrialen Membran gespeichert wird.

Sobald Glukose in die Zelle gelangt, wird sie normalerweise zu Glukose-6-Phosphat phosphoryliert, das entweder zu Glykogen polymerisiert oder verstoffwechselt wird. Die Glykolyse, d.h. die Umwandlung der D-Glukose in 2 Moleküle Pyruvat, stellt einen zentralen Reaktionsablauf für die Gewinnung von chemischer Energie in Form von ATP bei den meisten lebenden Organismen dar. Die Verstoffwechselung der Glukose geschieht über die Spaltung in Triosen (Embden-Meyerhof-Weg) oder über die Oxydation und Dekarboxylierung zu Pentosen (Pentose-Phosphat-Weg) [139]. Der erzielte Netto-Gewinn an energiereichen Phosphatverbindungen hängt jedoch davon ab, ob diese Verstoffwechselung über den Embden-Meyerhof-Weg oder über den Pentose-Phosphat-Weg unter aeroben oder anaeroben Bedingungen stattfindet.

Unter anaeroben Bedingungen bindet Pyruvat Wasserstoff aus dem NADH und es entsteht NAD^+ und Laktat. Die Energiegewinnung aus der Glukoseverstoffwechselung kann deshalb auch ohne O_2 stattfinden. Wenn die O_2 -Versorgung wiederhergestellt ist, kann Laktat wieder in Pyruvat umgewandelt werden.

Beim aeroben Glykoseabbau werden durch NADH-Oxydation in der Flavoprotein-Zytochromkette 6 zusätzliche Mol ATP gebildet; weitere 6 Mol ATP entstehen bei der Oxydation von 2 Mol NADH, die aus der Umwandlung von 2 Mol Pyruvat zu Acetyl-CoA stammen. Außerdem entstehen in jedem Zitronensäurezyklus 12 Mol ATP. Daher beträgt die aerobe Netto-Energieproduktion über den Embden-Meyerhof-Weg und den Zitronensäurezyklus 38 Mol ATP pro Mol Glukose. Letztlich ist die Glykolyse gegenüber dem oxydativen Glukoseabbau weniger ökonomisch, da das Endprodukt Laktat noch einen hohen Energiegehalt besitzt. Zur Gewinnung gleicher Energiemengen muß die einzelne Zelle bei anaerobem Stoffwechsel ca. 15 mal mehr Glukose umsetzen als unter aeroben Bedingungen [140].

Über 90% des von den Zellen verbrauchten Sauerstoffs werden durch die Zytochromoxydase in den Mitochondrien reduziert [141]. Andere Zellorganellen enthalten andere Arten sauerstoffverbrauchender Enzyme, die besondere

oxydative Reaktionen katalysieren [141]. Dabei werden Sauerstoffatome direkt in das Substratmolekül integriert, so daß eine neue Hydroxyl- oder Karboxylgruppe entsteht. Diese Enzyme werden Oxygenasen genannt und sind für eine Reihe metabolischer Transformationen verantwortlich, zu denen auch die Bildung und der Abbau von Strukturproteinen, Steroidhormonen und aminergen Transmittern des zentralen Nervensystems sowie die Hydroxylierung von Medikamenten wie Katecholamine, Barbiturate oder Prostazykline gehören [142, 143, 144, 145, 146].

Insgesamt werden etwa 9% des von den Geweben verbrauchten Sauerstoffs für den Abbau metabolischer Endprodukte und für den Abbau von Medikamenten benötigt [141]. Dieser Abbau findet vorwiegend in den Peroxisomen, den Mikroperoxisomen und im endoplasmatischen Retikulum von Leber, Niere und Gehirn aber auch in der Lunge statt [147, 148].

Monoaminoxidasen spielen eine bedeutende Rolle, da sie die aminergen Transmitter des zentralen Nervensystems abbauen und viele Amine während ihrer Lungenpassage aus dem zirkulierenden Blut entfernen [149].

Alle enzymatisch kontrollierten Reaktionen folgen der Michaelis-Menten-Kinetik, die durch die Michaelis-Menten-Konstante für Sauerstoff (K_{mO_2}) charakterisiert ist. Die Michaelis-Menten-Gleichung drückt die Geschwindigkeit einer O_2 -verbrauchenden Reaktion als Funktion der lokalen Sauerstoffkonzentration aus, die direkt proportional zum lokalen pO_2 ist.

5.4 Sauerstoffversorgung des Lungengewebes

Die Lunge ist das einzige Organ des menschlichen Körpers, welches den für seine Stoffwechselprozesse benötigten Sauerstoff gleich aus 3 verschiedenen Quellen schöpfen kann [16, 141]. Dazu gehören die Alveolarluft, das gemischtvenöse Blut und das Bronchialarterienblut. Zusätzlich kann ein geringer Teil durch transpleurale O_2 -Diffusion bereitgestellt werden [16, 141]. Der für den Stoffwechsel des Lungengewebes erforderliche Sauerstoff wird vor allem aus der Alveolarluft rekrutiert. Wenn jedoch Teile der Lunge minderbelüftet sind, wie z.B. bei Atelektasenbildung oder pneumonischer Infiltration, so hängt der pO_2 des Lungengewebes vermehrt vom pO_2 des gemischtvenösen Blutes ab. Das bedeutet, daß die O_2 -Extraktion aus dem gemischtvenösen Blut ansteigen kann.

Der bronchiale Blutfluß wird unter physiologischen Bedingungen auf ca. 1% des Herzzeitvolumens geschätzt [150]. Der größte Anteil davon dient der Versorgung der bronchialen Wandstrukturen sowie der viszeralen Pleura und wird nachfolgend in die Bronchialvenen abgeleitet [151]. Man geht davon aus, daß die Alveolarwände den Sauerstoff hauptsächlich aus der Alveolarluft beziehen, während die Bronchiolen, die kleineren Luftwege und der größte Teil der viszeralen Pleura mit Sauerstoff aus dem Bronchialblut versorgt werden [151, 152, 153]. Der bronchiale Blutfluß wurde beispielsweise bei herzchirurgischen Patienten während des kardiopulmonalen Bypass bestimmt [154]. Zu diesem Zweck wurde die Blutmenge gemessen, die direkt zum linken Herzen zurückfließt. Agostoni und Mitarbeiter fanden Bronchialflüsse von 22 ml/min für gesunde Probanden, 89 ml/min bei akuter Myokardinsuffizienz und 76 ml/min bei Patienten mit Mitralstenose [154, 155, 156]. Die gleiche Arbeitsgruppe konnte zeigen, daß ein erhöhter intraalveolärer Druck zu einer Verminderung des bronchialen Blutflusses führt [157]. Baile et al. berichteten bei vergleichbaren Untersuchungsbedingungen über einen wesentlich höheren bronchialen Blutfluß von ungefähr 140 ml/min (Streuung: 10 bis 1000 ml/min) [158]. Aus den Ergebnissen der o.g. Studien läßt sich allerdings nicht mit Sicherheit schließen, wieviel die Bronchialzirkulation tatsächlich zum Gasaustausch während des kardiopulmonalen Bypass beiträgt. Aus der Lungentransplantationschirurgie ist bekannt, daß der bronchiale Blutfluß unterbrochen werden kann, ohne daß es zu offensichtlichen Gasaustauschstörungen kommt [159]. Welche Bedeutung der Bronchialblutfluß beim akuten Lungenversagen hat, ist weitgehend unklar.

Ein weiterer wichtiger Aspekt, der Berücksichtigung finden muß, ist die transpleurale Gasdiffusion. So wurde an isolierten Hundelungen gezeigt, daß signifikante Mengen an Sauerstoff und Kohlendioxyd über die viszerale Pleura ausgetauscht werden [160]. Die absoluten Mengen variierten in Abhängigkeit von der Größe des Konzentrationsgradienten. Zu dieser Erkenntnis gelangte man durch schrittweise Erhöhung des Gradienten zwischen intraalveolärer und extrapulmonaler Gaskonzentration von 6% auf 12%. Dies führte zu einer Verdopplung der ausgetauschten Gasmengen.

Loer et al. verwendeten sowohl für die Überdruckbeatmung, als auch für die extrakorporale Oxygenierung Sauerstoffkonzentrationen von 50% und konnten auf diese Weise den transpleuralen Sauerstoffpartialdruckgradienten minimieren

[153]. Außerdem schlußfolgerten sie, daß der transpleurale Gasaustausch *in situ* zusätzlich durch angrenzende Gewebe limitiert wird, die die Lungenflügel vollständig bedecken und daß keine substanziellen Mengen an Sauerstoff und Kohlendioxyd über den transpleuralen Weg gewonnen bzw. verloren werden. Diese Annahme wurde mit Meßergebnissen begründet, die zeigten, daß der mittlere respiratorische Quotient (Verhältnis von Kohlendioxydproduktion und Sauerstoffverbrauch) der Lunge und der des gesamten Körpers vergleichbar waren.

Zusätzlich zu den genannten O₂-Quellen besitzt die Lunge einen O₂-Speicher der im wesentlichen den O₂-Anteil der funktionellen Residualkapazität (FRC) umfaßt und der bei einem Körpergewicht von 65 kg etwa 400 ml O₂ beträgt [161].

5.5 Sauerstoffverbrauchende Stoffwechselprozesse der Lunge

Die Lunge wird normalerweise als Gasaustauschorgan mit einem geringen eigenen Energiebedarf angesehen [153]. Dennoch enthält sie zelluläre Strukturen, wie Pneumozyten Typ II, Makrophagen und polymorphkernige Neutrophile, die sowohl zu aeroben als auch zu anaeroben Stoffwechselprozessen befähigt sind [4, 5, 34]. Substrate, die von der Lunge konsumiert werden, sind Glukose, Laktat, Pyruvat und Aminosäuren [21, 162]. Dabei wird der überwiegende Teil der Energie für nicht-respiratorische pulmonale Funktionen benötigt [4].

Wegen ihrer dominanten Rolle für die Energiegewinnung wurden in der vorliegenden Untersuchung vor allem die Metaboliten des Glukosestoffwechsels untersucht [163].

Die Bedeutung der Lunge für den Gesamtstoffwechsel resultiert vor allem aus der Tatsache, daß sie als einziges Organ innerhalb einer Kreislaufzeit vom gesamten zirkulierenden Blutvolumen durchströmt wird. Die Position der Lunge im Kreislauf ist somit nicht nur für den Gasaustausch optimal, sondern auch für zahlreiche metabolische- und Filterfunktionen von Vorteil. Da das gesamte venöse Blut des Körpers über das rechte Herz zur Lunge gelangt, ist diese in idealer Weise als Filterorgan geeignet. Ohne die Existenz eines solchen Filters bestünde die Gefahr, daß schädliche Stoffwechselmetaboliten ungehindert in die arterielle Strombahn gelangen [3]. Dennoch scheint die Funktion der Lunge als Blutfilter nicht lebensnotwendig zu sein, da diese physiologische Eigenschaft bei Patienten mit

einem intrakardialen Rechts-Links-Shunt zumindest teilweise ausgeschaltet ist. Der Energiebedarf für diese pulmonale Funktion spielt eine eher untergeordnete Rolle [4].

Neben der Filtration des zirkulierenden Blutvolumens, ist die Lunge entscheidend an der Reinigung der Atemluft beteiligt. Diese lebenswichtige Funktion wird vom tracheo-bronchialen Clearance-Apparat, u.a. bestehend aus Flimmerepithel, Becherzellen, und Alveolarmakrophagen, wahrgenommen. Schleim und kleine abgefangene Partikel werden durch die rhythmische Bewegung der Flimmerhaare in Richtung auf den Rachen transportiert. Größere Staub- und Rußteilchen werden durch die im Bindegewebsgerüst der Alveolen vorkommenden Makrophagen phagozytiert. Lymphgefäße leiten diese Fremdsubstanzen bis in die Lymphknoten des Hilus ab [164].

Zusätzlich zu ihrer Funktion als Filter stellt die Lunge ein sehr gerinnungsaktives Organ dar [165]. Thromben werden hier schneller aufgelöst als in anderen Organkreisläufen [166]. Die Lunge ist in der Lage, prokoagulatorische, antikoagulatorische und fibrinolytische Substanzen zu produzieren [4]. Das komplexe Wechselspiel dieser Mediatoren ist jedoch noch nicht vollständig aufgeklärt. Neben der Fähigkeit der Lunge pulmonale Thromboembolien aufzulösen, übt dieses Organ eine wichtige Kontrollfunktion für das gesamte Gerinnungssystem des Körpers aus [166].

Ein weiterer Mechanismus des intrapulmonalen Sauerstoffverbrauchs schließt die Synthese proteolytischer Fermente ein [167]. Die Aktivität von Neutrophilen und anderen Phagozyten in der Lunge führt zur Freisetzung von Proteasen, besonders von Elastase und Trypsin. Diese Enzyme können unter pathophysiologischen Voraussetzungen in die Zerstörung von Alveolarsepten involviert sein. Es gibt jedoch verschiedene Schutzmechanismen gegen diese autolytischen Prozesse. Zum einen werden die Proteasen durch den Mukociliarapparat in Richtung Larynx transportiert [164]. Andererseits erfolgt eine Konjugation mit dem α_1 -Antitrypsin aus dem Plasma [168]. Die konjugierten Proteasen gehen dann in den pulmonalen Kreislauf bzw. die Lymphflüssigkeit über und gehen nachfolgend eine Verbindung mit dem α_2 -Makroglobulin ein, welches in der Leber abgebaut wird.

Die Synthese von Surfactant stellt ebenfalls einen sauerstoffverbrauchenden Prozess dar. Surfactant dient der Aufrechterhaltung der alveolären

Oberflächenspannung. Der wichtigste Bestandteil des Surfactant sind Phospholipide. Während die Fettsäuren hydrophob sind, ist der Rest des Moleküls hydrophil. Es wird angenommen, daß sich das Surfactant an der Oberfläche des Flüssigkeitsfilms befindet, der die Alveolen benetzt [169]. Die Fettsäureketten reichen dabei in die alveoläre Gasphase hinein, während der Rest des Moleküls als Interface in der flüssigen Phase verankert ist. Es gilt als sicher, daß Surfactant von Alveolarepithelzellen Typ II produziert und freigesetzt wird [169].

In der Lunge kommt es außerdem zu einer sauerstoffabhängigen Metabolisierung bzw. Inaktivierung von Hormonen und vasoaktiven Substanzen sowie zur selektiven Entfernung von Eicosanoiden [12]. Bereits 1925 wurde von Starling und Verney beobachtet, daß für die Aufrechterhaltung einer adäquaten Zirkulation an einem perfundierten Nierenmodell die vorherige Passage des Blutes durch die Lunge essentiell ist [170]. Später konnte gezeigt werden, daß die "Neutralisierung einer vasokonstriktorisch wirkenden Plasmasubstanz" durch das Entfernen von 5-Hydroxytryptamin (Serotonin) im Pulmonalkreislauf verursacht wurde [171]. Außerdem konnte nachgewiesen werden, daß bestimmte Hormone die Lunge unverändert passieren, während andere innerhalb einer Lungenpassage fast vollständig aus dem Blut entfernt werden [143]. Von den zuletzt genannten werden einige in der Lunge gespeichert und andere chemisch verändert. Vane vermutete, daß Substanzen mit lokalen vasomotorischen Effekten (z.B. Noradrenalin, Bradykinin und 5-Hydroxytryptamin) während der Lungenpassage entfernt werden, so daß sich ihre Effekte bei der Re-Zirkulation nicht ausbreiten können [143]. Im Gegensatz dazu können generalisiert wirkende Hormone wie z.B. Adrenalin die Lunge unverändert passieren.

Die bislang genannten O₂-verbrauchenden Stoffwechselprozesse sind im wesentlichen an parenchymatöse Zellstrukturen der Lunge gebunden [4].

Darüberhinaus wird ein wesentlicher Teil des intrapulmonal konsumierten Sauerstoffs wahrscheinlich für die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies zur Vernichtung von Bakterien u.a. Mikroorganismen benötigt, die durch aktivierte polymorphkernige Neutrophile, Makrophagen und eine Reihe anderer nicht-parenchymatöser Zellen der Lunge produziert werden [13]. Es ist wahrscheinlich, daß der erhöhte Sauerstoffverbrauch von infiziertem Lungengewebe zumindest

z.T. durch die Aktivierung von Entzündungszellen verursacht wird [5]. Diese proliferieren vermehrt während der Pneumonie und sind in der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit nachweisbar [172]. Sie nutzen den oxydativen Metabolismus zur Energiegewinnung. Kommt es zum Anstieg der Zellzahl sowie zu einer erhöhten Phagozytose, dann steigt wahrscheinlich auch deren Sauerstoffverbrauch.

Es ist seit langem aus *in vitro* Experimenten bekannt, daß polymorphkernige Neutrophile ihren Sauerstoffverbrauch während des sogenannten "Respiratory burst", d.h. während der Transformation von molekularem Sauerstoff in freie Radikale, deutlich erhöhen. So brachten Nunn und Mitarbeiter menschliche PMN's in Kochsalzlösung und bestimmten in der Zellsuspension den Sauerstoffpartialdruck in Abhängigkeit von der Zeit [77]. Während der ersten 5 Stunden sank der Sauerstoffpartialdruck nur unwesentlich, d.h. die Zellen konsumierten kaum Sauerstoff. Erst nach der Zugabe von Latexpartikeln, die von den Zellen phagozytiert wurden, fiel der Sauerstoffpartialdruck innerhalb von 3 Minuten von 18 kPa auf Null. Phagozytose und Degranulierung wurden elektronenmikroskopisch gesichert.

Aus diesem relativ einfachen Experiment leiteten die Autoren einen Anstieg des Sauerstoffverbrauchs von 150×10^{-12} ml/min pro aktiviertem PMN ab.

Die Aktivierung des Sauerstoffs, d.h. die Zufuhr eines Elektrons zum Molekül, führt zur Bildung von Superoxyd-Ionen [7]. Hydroxylradikale werden durch die Reaktion des Superoxyds mit Wasserstoffperoxyd, welches durch die Reduktion des Superoxyds entsteht, oder aber direkt über die Xanthinoxidase gebildet. Diese Reaktion ist an das Vorhandensein von reduziertem Eisen gebunden. Das aus dem Superoxyd gebildete Wasserstoffperoxyd kann auch mit hypochlorer Säure, die aus Phagozyten stammt, reagieren und es entsteht einbindiger Sauerstoff. Obwohl einbindiger Sauerstoff nicht zu den freien Radikalen gehört, ist er eine extrem reaktive Form des Sauerstoffmoleküls. Der einbindige Sauerstoff und das Hydroxylradikal reagieren nicht mit bestimmten Reaktionspartnern, sondern mit dem erstmöglichen Fremdmolekül, weshalb sie eine extrem kurze Halbwertszeit aufweisen. Es sind keine Scavenger oder Inhibitor-Moleküle für das Hydroxylradikal oder den einbindigen Sauerstoff beim Menschen bekannt. Im Gegensatz dazu sind das Superoxyd und das Wasserstoffperoxyd weniger reaktiv, weshalb sie auch abseits von ihrem Bindungsort gelegene Zellkomponenten

schädigen können [7].

In den Mitochondrien sind die für den aeroben Stoffwechsel essentiellen Flavoproteine und Zytochrome enthalten. Dieses Zytochrom-System kann die aus den Elektronen des Zitronensäurezyklus stammende Energie aufnehmen und für die Umwandlung von ADP zu ATP einsetzen.

Die kontrollierte Energiefreisetzung aus Elektronen wird nur durch die einzigartige Chemie des Sauerstoffmoleküls ermöglicht, das durch die Annahme jeweils eines einzelnen Elektrons reduziert werden kann. Freie Radikale und insbesondere das Superoxyd entstehen daher als normale Reaktionsprodukte des metabolischen Prozesses und können aus den Mitochondrien in die umgebenden Gewebe ausbrechen. Da dem extrazellulären Raum Scavenger und Antioxydantien fehlen, können die Radikale dort im Falle einer verstärkten Freisetzung zu Zellschäden beitragen [173]. Apoptose, als eine Form des "programmierten" Zelltodes kann die Folge sein [174]. Diese Pathomechanismen spielen eine bedeutende Rolle bei der Ätiologie des akuten Lungenversagens [175].

Verschiedene Einflüsse wie Traumata, Operationen oder Infektionen können zu einer Aktivierung der inflammatorischen Zellen und damit zu einer vermehrten Produktion reaktiver Sauerstoffspezies und anderer Oxydantien wie Lipidperoxyde und Stickstoffmonoxyd führen [176]. Pathomorphologische Substrate dieser schädigenden zellulären Interaktionen sind Störungen der pulmonalvaskulären Endothelzellbarriere und die Destruktion von Alveolarsepten [97, 177].

Allerdings gibt es auch Literaturhinweise, die es fraglich erscheinen lassen, ob der Metabolismus der Entzündungszellen wesentlich zur Erhöhung des intrapulmonalen Sauerstoffverbrauchs beiträgt. So fanden Joliet und Mitarbeiter überraschenderweise bei Pneumoniepatienten in der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit keinen Zusammenhang zwischen dem intrapulmonalen Sauerstoffverbrauch einerseits und der Zellzahl von Neutrophilen und Alveolarmakrophagen sowie der Konzentration von Entzündungsmediatoren andererseits [13].

Die eigenen Untersuchungsergebnisse zeigten zwar signifikante Unterschiede zwischen beiden Patientengruppen hinsichtlich der Gesamtzellzahl und der Differentialzytologie. Dennoch erreichte die Beziehung zwischen diesen Parametern und dem intrapulmonalen Sauerstoffverbrauch ebenfalls nicht das

erforderliche Signifikanzniveau. Joliet et al. diskutierten methodische Probleme mit der BAL als eine mögliche Ursache für diese Diskrepanz.

In der vorliegenden Untersuchung wurden jedoch die bronchoskopische Materialgewinnung, die labortechnische Aufarbeitung und -Analyse weitgehend standardisiert, so daß diese Fehlerquelle wenig wahrscheinlich erscheint.

Eine Möglichkeit, den Beitrag der Sauerstoffradikalproduktion am intrapulmonalen Sauerstoffverbrauch zu objektivieren, wäre durch die genaue Kenntnis der intrapulmonalen CO_2 -Produktion gegeben. Da die Umwandlung von molekularem Sauerstoff in Sauerstoffradikale im Gegensatz zu anderen sauerstoffverbrauchenden Stoffwechselprozessen nicht mit der Produktion von Kohlendioxyd einhergeht, müßte theoretisch die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies zu einer Veränderung des respiratorischen Quotienten des Gesamtorganismus führen. Während die CO_2 -Produktion unter diesen Bedingungen konstant bleibt, steigt der O_2 -Verbrauch und der respiratorische Quotient (CO_2 -Produktion/ O_2 -Verbrauch) verringert sich.

Bei den eigenen Patienten war in der Tat der respiratorische Quotient in der Pneumoniegruppe geringer als in der Nicht-Pneumoniegruppe, was zumindest z.T. für eine Steigerung des intrapulmonalen Sauerstoffverbrauchs, verursacht durch die Bildung von O_2 -Radikalen sprechen könnte. Allerdings war dieser Unterschied statistisch nicht signifikant. Außerdem wird der Sauerstoffverbrauch des gesamten Organismus nur zu einem geringen Teil durch den intrapulmonalen Sauerstoffverbrauch mitbestimmt, weshalb mathematisch gesehen der respiratorische Quotient des gesamten Körpers nur unwesentlich durch Veränderungen des pulmonalen Metabolismus beeinflusst wird.

Deshalb wäre es günstiger, die CO_2 -Produktion gleichzeitig durch die indirekte Kalorimetrie und das Fick'sche Prinzip zu bestimmen. Die Differenz aus beiden Verfahren ergibt die CO_2 -Produktion der Lunge. Das Verhältnis von CO_2 -Produktion der Lunge zum intrapulmonalen Sauerstoffverbrauch würde den respiratorischen Quotienten der Lunge ergeben. Ein niedriger respiratorischer Quotient der Lunge (z.B. $< 0,5$) wäre ein Hinweis auf eine substantielle O_2 -Radikalproduktion. Eine hohe Meßgenauigkeit und Reproduzierbarkeit der angewandten Verfahren vorausgesetzt, könnte man mit dieser wenig invasiven Methode die pulmonale O_2 -Radikalproduktion quantifizieren.

Während die globale CO₂-Produktion durch die indirekte Kalorimetrie mit einer sehr hohen Meßgenauigkeit bestimmt werden kann, gelang es bislang jedoch nicht, eine akzeptable Lösung für die Ermittlung der CO₂-Produktion nach dem Fick'schen Prinzip zu finden.

Die bei unseren Patienten gewählte Versuchsanordnung ließ deshalb keine direkte Bestimmung der Kohlendioxydproduktion des Lungengewebes zu, wie dies an der vom Körperkreislauf entkoppelten Lunge während des kardiopulmonalen Bypass möglich ist. Loer et al. publizierten entsprechende intraoperative Daten von kardiochirurgischen Patienten [153]. Allerdings sind diese Meßergebnisse nicht direkt auf unsere Patienten mit akutem Lungenversagen übertragbar, da Patienten für elektive kardiochirurgische Eingriffe in der Regel lungengesund sind. Dennoch läßt die gasometrische Bestimmung der Kohlendioxydproduktion des Gesamtorganismus wichtige Rückschlüsse auf die Mechanismen des intrapulmonalen Sauerstoffverbrauch zu.

5.6 Ermittlung des globalen Sauerstoffverbrauchs nach dem Fick'schen Prinzip

Die klinisch verbreitetste Methode zur Messung des Sauerstoffverbrauchs beim Intensivpatienten ist das Fick'sche Prinzip, bei dem der Sauerstoff selbst als Marker benutzt wird [178].

Nach Legen eines pulmonalarteriellen Katheters können das Herzzeitvolumen und der Cardiac Index gemessen bzw. berechnet werden. Aus der Hämoglobinkonzentration, der arteriellen und gemischtvenösen Sauerstoffsättigung sowie den Sauerstoffpartialdrucken im arteriellen und gemischtvenösen Blut kann der globale Sauerstoffverbrauch des Organismus ermittelt werden.

Obwohl sowohl das Fick'sche Prinzip zur Bestimmung des Herzzeitvolumens als auch dessen inverser Gebrauch zur Ermittlung der O₂-Aufnahme häufig als Referenzverfahren eingesetzt werden [179], sind bei der Anwendung einige prinzipielle Grundannahmen zu berücksichtigen [19]:

1. Ein- und Ausfluß des Systems, über das Konzentrationsänderungen des Indikators (z.B. O_2) gemessen werden, müssen exakt gleich groß sein.
2. Der aufgenommene Indikator sollte komplett durchmischt sein und die Konzentration entnommener Blutproben sollte die tatsächliche Ein- bzw. Ausflußkonzentration repräsentieren.
3. Es müssen "steady-state" Bedingungen vorliegen, d.h., die während Messungen im System vorhandene Menge des Indikators sollte konstant sein.
4. Innerhalb des beobachteten Organsystems dürfen keine Indikatoranteile verloren gehen bzw. verbraucht werden.

Verschiedene physiologische Gegebenheiten stellen Verletzungen dieser theoretischen Voraussetzungen dar und können die Validität des Fick'schen Prinzips zur Messung der O_2 -Aufnahme beeinträchtigen.

So ist die Bestimmung des Sauerstoffverbrauchs nach dem Fick'schen Prinzip mit der Annahme verbunden, daß die Lunge selbst keinen Sauerstoff konsumiert. In Wirklichkeit wird jedoch der größte Teil des intrapulmonalen Sauerstoffverbrauchs nicht durch die systemische arterio-gemischtvenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz reflektiert [16]. Etwa 3 bis 5% des zirkulierenden Blutvolumens nehmen physiologischerweise nicht am pulmonalen Gasaustausch teil [1]. Dieses venöse Blut wird über die Bronchialvenen und die in den linken Ventrikel mündenden Herzvenen direkt dem arterialisierten Blut beigemischt. Deshalb hängt die Validität der nach dem Fick'schen Prinzip ermittelten Daten für das Herzzeitvolumen bzw. für den globalen Sauerstoffverbrauch des Körpers davon ab, ob der intrapulmonale Sauerstoffverbrauch vernachlässigbar gering ist oder nicht. Werden unter bestimmten Umständen signifikante Mengen Sauerstoff von der Lunge selbst konsumiert, so muß man davon ausgehen, daß für die genannten Parameter zu niedrige Meßwerte ermittelt werden. Außerdem interferieren der pulmonale Lymphabfluß und die transpleurale Diffusion von Sauerstoff mit den oben genannten Grundannahmen [1, 153]. Der Einfluß dieser Faktoren wird jedoch in der Literatur nicht einhellig bewertet [9, 152, 153].

Eine zusätzliche methodische Beeinträchtigung stellt die Tatsache dar, daß in den meisten dieser Studien für die Berechnung des globalen Sauerstoffverbrauchs nach dem Fick'schen Prinzip ein theoretischer Wert für die Sauerstoffbindungskapazität von 1,39 ml O_2 /g Hämoglobin zu Grunde gelegt

wurde. Im Gegensatz dazu konnte Gregory (1974) in langwierigen Untersuchungen unter Zuhilfenahme des Van Slyke-Systems, kalibriert mit Standardreagenzien, zeigen, daß der reale Wert für die Sauerstoffbindungskapazität bei 1,31 ml O₂/g Hämoglobin liegt [180]. Legt man nun diesen korrigierten Wert für die Berechnung des globalen Sauerstoffverbrauchs nach dem Fick'schen Prinzip zu Grunde, dann würde sich dieser Betrag um weitere 6% verringern. Folge wäre, daß die Diskrepanz zwischen dem realen Sauerstoffverbrauch des Körpers und dem gemessenen Wert weiter zunimmt.

5.7 Ermittlung des globalen Sauerstoffverbrauchs mit gasometrischen Verfahren

Im Gegensatz zum Fick'schen Prinzip wird der Sauerstoffverbrauch der Lunge bei der quantitativen gasometrischen Analyse der Atemgase wie sie bei der Spirometrie oder der indirekten Kalorimetrie angewandt wird, vollständig erfaßt [181].

Diese Verfahren sind durch die noninvasive Ermittlung der Gasaustauschparameter Sauerstoffverbrauch und Kohlendioxydproduktion sowie die Berechnung des Respiratorischen Quotienten (RQ) und des Ruheenergieumsatzes (REU) charakterisiert [182].

Bei der Spirometrie kommt ein geschlossenes Kreissystem zur Anwendung [1, 183]. Der Einsatz erfolgt sowohl in Spontanatmung als auch unter Beatmungsbedingungen. Die Inspirationsluft wird aus einem Tauchglockengasometer entnommen. Die Ausatemluft wird durch einen Atemkalkbehälter (CO₂-Absorption) in die Spirometerglocke zurückgeleitet. Die atemzyklischen Bewegungen der Glocke werden über ein Schreibsystem aufgezeichnet, wobei die Kurvensteilheit ein direktes Maß für die Sauerstoffaufnahme darstellt. Bei geschlossenen Systemen ist es wichtig Sauerstoff zu substituieren weil sonst dem Patienten durch ein rasches Absinken der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration Gefahr droht. Aus diesem Grunde und wegen der aufwendigen Meßtechnik wird die Methode vorzugsweise als Referenzverfahren für automatische Systeme genutzt [184].

Die indirekte Kalorimetrie wurde um die Jahrhundertwende als alternatives Verfahren zur Ermittlung des aktuellen Energieverbrauchs eingeführt. Übergroße Geräteanordnungen und mangelnde Meßgenauigkeit verhinderten jedoch vorerst eine breite klinische Anwendung. Nachdem verschiedene experimentelle Gerätekonfigurationen vorgestellt wurden, die durch hohen Bedienungsaufwand und großen Platzbedarf charakterisiert waren, stehen inzwischen automatische, bettseitig einsetzbare Meßgeräte zur Verfügung [185]. Während die experimentellen Versuchsaufbauten nur noch als Referenzverfahren angewandt werden, fanden einige der kommerziell erhältlichen Systeme eine weite Verbreitung in der klinischen Praxis [186, 187]. Diese Meßgeräte unterscheiden sich durch geringfügige Modifikationen des Funktionsprinzips und ihre Kompatibilität mit bestimmten Beatmungsgeräten.

Die sogenannte Durchflußtechnik stellt ein Verfahren dar, welches nur am spontanatmenden Patienten einsetzbar ist [183]. Der Kopf des Patienten wird mit einer transparenten Kunststoffhaube bedeckt, in die ein konstanter hoher Gasflow eingeleitet wird. Die gesamte Expirationsluft wird in diesem konstanten Flow gesammelt. Aus dem Flow und den Gaskonzentrationen im Flow nach der Ausatmung, können Sauerstoffverbrauch und Kohlendioxydproduktion berechnet werden.

Demgegenüber wird das Mischkammerverfahren vorwiegend für Messungen an beatmeten Patienten angewandt [187]. Die vom Beatmungsgerät kommende Expirationsluft wird in eine Mischkammer geleitet. In der Kammer bildet sich ein homogenes Gemisch der ausgeatmeten Gase, aus dem die Sauerstoff- und Kohlendioxydkonzentrationen ermittelt werden können.

Grundsätzlich wäre sowohl eine Messung des inspiratorischen als auch des expiratorischen Gasflow notwendig. Im allgemeinen wird jedoch nur ein Flow gemessen und der andere unter Benutzung der Haldane-Transformation ermittelt [185]. Die Haldane-Transformation setzt voraus, daß in der Lunge ausschließlich Sauerstoff und Kohlendioxyd ausgetauscht werden und daß die restlichen Atemgase sowohl im Inspirations- als auch im Expirationsgasgemisch das gleiche Volumen einnehmen. Allerdings ist eine hohe Meßgenauigkeit der eingesetzten Sensortechnik die Voraussetzung dafür, daß die Haldane-Transformation angewandt werden kann.

Für die Ermittlung der inspiratorischen und expiratorischen Atemvolumina werden Durchflußwandler (Flow-Sensoren) eingesetzt. Diese Meßfühler reagieren äußerst empfindlich auf Viskositätsänderungen des strömenden Gases [188]. Hauptfehlerquelle sind schadhafte Gasmischer des angeschlossenen Beatmungsgerätes, die eine Instabilität der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration verursachen [184]. Bei Systemen, die sich auf die Anwendung der Haldane-Transformation stützen, ist zu beachten, daß eine inspiratorische Sauerstoffkonzentration die größer als 60% ist, zu fehlerhaften Bestimmungen der Atemvolumina führen kann [189]. Außerdem können extrem hohe Atemminutenvolumina die Genauigkeit der Flow-Sensoren beeinträchtigen [188].

Neben der Meßgenauigkeit der Flow-Sensoren kommt der präzisen Funktion der Gas-Sensoren eine entscheidende Bedeutung zu. Für die O₂-Konzentrationsmessungen werden polarographische und paramagnetische Sensoren benutzt [190, 191]. Die CO₂-Konzentration wird mit Hilfe der Infrarottechnik ermittelt [191]. Hohe Atemwegsdrücke, Temperaturschwankungen und die dauernde Präsenz von Feuchtigkeit vermindern die Genauigkeit der Gas-Sensoren. Alternativ können die Gaskonzentrationsmessungen auch mittels Massenspektrometrie durchgeführt werden [192]. Da es sich hierbei um ein teures und aufwendiges Verfahren handelt, kann es zur Zeit nicht als klinische Routinemethode gelten. Aufgrund der Vielzahl möglicher Störeinflüsse und der Gefahr der Fehlerpotenzierung bei einer Weiterverwendung der falschen Meßwerte müssen strenge Forderungen an die Qualität der Sensortechnik gestellt werden.

Eine besondere Bedeutung kommt der Kalibrierung der Meßfühler zu. Die automatischen Systeme haben selbstkalibrierende Gasanalysatoren. Dadurch ist es für den Benutzer schwierig, die Richtigkeit der Messungen zu beurteilen. Um die Fehlerquote zu minimieren sollten die Gas-Sensoren in kurzen Zeitabständen mit Hilfe industrieller Testgase geeicht werden. Dieser Eichvorgang wurde in der vorliegenden Untersuchung regelmäßig durchgeführt.

Der von uns eingesetzte Puritan-Benett 7250 Stoffwechselmonitor wurde von Weissmann et al. im Hinblick auf die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der Meßwerte evaluiert [193]. Um O₂-Verbrauch und CO₂-Produktion unter *in vitro*

Bedingungen simulieren zu können, wurden einem Lungenmodell definierte Mengen von Kohlendioxyd und Stickstoff zugeführt. Unter wechselnden Meßbedingungen wurden die mit dem indirekten Kalorimeter ermittelten Daten mit den simulierten Werten verglichen. Variablen waren die inspiratorische Sauerstoffkonzentration (0,21-0,80), das PEEP-Niveau (0-20 cmH₂O), der inspiratorische Gasstrom (bis 20 l/min) sowie der inspiratorische Spitzendruck (bis 60 cmH₂O). Diese Arbeitsgruppe konnte zeigen, daß der Puritan-Benett 7250 Stoffwechselmonitor unter den genannten *in vitro* Bedingungen Meßdaten lieferte, die hinsichtlich ihrer Präzision und Reproduzierbarkeit eine hohe Qualität aufwiesen. Wegen der hohen Meßgenauigkeit wählten wir dieses Gerätesystem für die Beantwortung unserer klinischen Fragestellungen. Dennoch sind die Ergebnisse von *in vitro* Untersuchungen nicht ohne weiteres auf die Anwendung an Patienten übertragbar. Deshalb wurde zusätzlich eine *in vivo* Validierung des indirekten Kalorimeters durchgeführt. Da sich gezeigt hat, daß mit diesem Gerätesystem bis zu einer inspiratorischen O₂-Konzentration von 0,8 stabile Meßwerte für den O₂-Verbrauch und die CO₂-Produktion erzielt werden können, wählten wir diese Konzentration während der Meßperioden als obere Grenze.

5.8 Bestimmung des intrapulmonalen Sauerstoffverbrauchs

Da der gesamte Gasaustausch des Körpers in der Lunge geschieht, ist es schwierig, präzise Informationen über Determinanten des pulmonalen Stoffwechsels, wie den Sauerstoffverbrauch und die Kohlendioxydproduktion der Lunge selbst, zu erhalten. Deshalb basieren die meisten verfügbaren Daten über den intrapulmonalen Sauerstoffverbrauch auf indirekten Messungen an Lungenschnitten oder perfundierten Lungenpräparaten [160, 194, 195, 196].

Eine Reihe von Informationen über den intrapulmonalen Sauerstoffverbrauch wurden durch Untersuchungen an Lungenschnitten gewonnen [197]. Allerdings zeigen die Meßwerte eine erhebliche Varianz, die von 45 bis 140 µl/min/g Trockengewicht reicht [198, 199]. Verschiedene Störfaktoren beeinträchtigen die Validität der auf diese Weise gewonnenen Daten. So können Störungen der zellulären Integrität und Veränderungen der Gewebearchitektur zur Inaktivierung normaler Stoffwechselvorgänge sowie zur Aktivierung anderer metabolischer Prozesse, die in intakten Zellen nicht ablaufen, führen [195]. Außerdem haben die

Dicke der Gewebeschnitte und deren Aufarbeitung für experimentelle Zwecke wesentlichen Einfluß auf die Messungen.

An Schnitten von Rattenlungen wurden Sauerstoffverbrauchswerte zwischen 6,1 und 9,1 $\mu\text{l/h/mg}$ Trockengewicht bzw. 1,1 und 1,4 $\mu\text{l/h/mg}$ Feuchtgewicht bestimmt [195, 197, 199, 200]. Aus den genannten Gründen bedürfen diese *ex vivo* Ergebnisse einer kritischen Interpretation und können nur eingeschränkt auf *in vivo* Bedingungen übertragen werden.

Des weiteren wurden Untersuchungen über den pulmonalen Sauerstoffmetabolismus an isolierten Tierlungen oder Lungenlappen, mit dem Vorteil intakter Zell- und Gewebestrukturen, durchgeführt [196, 201].

An isolierten Hundelungen wurden Werte von 3 $\mu\text{l/h/mg}$ Trockengewicht, 4,2 $\mu\text{l/h/mg}$ Feuchtgewicht bzw. 0,76 bis 0,98 ml/min für das gesamte Organ gemessen [201]. Auch hier bleibt jedoch unklar, inwieweit die Isolierung und Präparationstechniken sowie die *ex situ* Perfusion den Sauerstoffverbrauch beeinflussen.

Strauß et al [202] und Caldwell et al. [203] konnten bei proliferativen Lungenerkrankungen im Hundemodell mit direkt aus den Lungenvenen entnommenen Blutproben zur Bestimmung des regionalen Shunts zeigen, daß in einigen Fällen im Blut der V. pulmonalis ein niedrigerer Sauerstoffgehalt zu finden war als im gleichzeitig entnommenen pulmonalarteriellen Blut. Das genannte Phänomen wurde lediglich registriert, wenn das pulmonalvenöse Blut aus einem ganzen Lungenlappen stammte. Diese Beobachtung weist auf eine bei der Lungenpassage stattfindende Extraktion von Sauerstoff hin.

Für direkte Messungen des intrapulmonalen Sauerstoffverbrauchs beim Menschen ist es notwendig, die Lunge vom pulmonalarteriellen Blutzufuß zu trennen [153, 204]. Auf diese Weise wird der pulmonale Gasaustausch komplett vom Gasaustausch des Körpers abgekoppelt. Diese Situation ist bei herzchirurgischen Eingriffen mit kardiopulmonalem Bypass gegeben. Während der extrakorporalen Bypass-Phase wird das gesamte Blut der oberen und unteren Hohlvene in ein Reservoir drainiert, über Oxygenatoren mit Sauerstoff versorgt und anschließend über Pumpen in die Aorta ascendens geleitet. Während dieser Zeit ist es möglich, durch Atemgasanalysen den Eigenbedarf des Lungengewebes an Sauerstoff sowie die pulmonale Kohlendioxydproduktion direkt zu bestimmen.

Unter den obengenannten Bedingungen konnten Loer und Mitarbeiter zeigen, daß die Lunge etwa 5% des gesamten Sauerstoffverbrauchs des Körpers konsumiert [153]. Diese Untersuchungen wurden jedoch in Hypothermie und tiefer Analgosedierung bzw. Muskelrelaxierung durchgeführt. Man muß davon ausgehen, daß die Werte bei normo- oder hyperthermen Patienten höher liegen. Das belegen auch die eigenen Voruntersuchungen, durchgeführt an Patienten ohne akutes Lungenversagen. Dennoch war der von uns ermittelte intrapulmonale Sauerstoffverbrauch in dieser lungengesunden Patientengruppe mit 25,1 ml/min/m², verglichen mit den Literaturangaben, relativ hoch. Dieser Umstand ist möglicherweise darauf zurückzuführen, daß es sich um intensivpflichtige Patienten handelte, die infolge generalisierter inflammatorischer Phänomene einen erhöhten Energiebedarf haben. Andererseits kann der während der extrakorporalen Zirkulation bestimmte intrapulmonale Sauerstoffverbrauch niedriger sein, als es dem realen Wert unter physiologischen Bedingungen entspricht [153]. Möglicherweise ist der Sauerstoffverbrauch von pulmonalvaskulären Endothelzellen und glatten Muskelzellen durch das Fehlen des pulmonalarteriellen Blutstroms vermindert [153]. Außerdem wird die Meßung des intrapulmonalen Sauerstoffverbrauchs mittels spirometrischer Verfahren wesentlich durch die Präsenz von Atelektasen beeinflusst, die bei herzchirurgischen Eingriffen mit kardiopulmonalem Bypass gehäuft auftreten [205].

Der methodenbedingte Unterschied zwischen dem Fick'schen Prinzip und der indirekten Kalorimetrie wurde erstmalig von Light als Parameter zur Quantifizierung des intrapulmonalen Sauerstoffverbrauchs bei experimentell induzierten Pneumokokkenpneumonien in einem Hundemodell beschrieben [16]. Er konnte zeigen, daß der kalorimetrisch gemessene Sauerstoffverbrauch des Körpers signifikant höher war als der nach dem Fick'schen Prinzip bestimmte Sauerstoffverbrauch. Allerdings fand sich dieser Unterschied nur in der Pneumoniegruppe, nicht aber in der Kontrollgruppe. Die Höhe der Differenz der Meßwerte (13% des Gesamtsauerstoffverbrauchs) macht andere, physiologische Ursachen, wie z.B. direkt in die Lungenvenen zurückfließendes Blut aus den endokardialen Venae thebesiae oder einen durch die Pneumonie gesteigerten bronchialen Blutfluß, bei dem das Blut nach der Lungenpassage direkt über die V.pulmonalis zum linken Vorhof fließt, unwahrscheinlich.

Bei Patienten mit fortgeschrittener Lungentuberkulose konnten ähnlich hohe Werte

für den intrapulmonalen Sauerstoffverbrauch nachgewiesen werden (12% des Gesamtsauerstoffverbrauchs) [206]. Jolliet und Mitarbeiter publizierten eine Übersicht über 7 verschiedene Patientenkollektive mit akuter respiratorischer Insuffizienz oder Sepsis Syndrom, die einen durchschnittlichen intrapulmonalen Sauerstoffverbrauch von 60 ml/min (oder 35 ml/min/m²) aufwiesen [13].

Dies schien den endgültigen Nachweis einer erheblich gesteigerten oxydativen Aktivität im infizierten Lungengewebe zu bedeuten.

Allerdings gab es auch Arbeiten, die die Validität der Bestimmung von VO₂Lunge durch die Methodendifferenz zwischen indirekter Kalorimetrie und Fick'schem Prinzip fraglich erscheinen lassen [15, 19]. Hanique und Mitarbeiter untersuchten mit Hilfe dieses Verfahrens 73 Patienten mit pulmonalen Infektionen und fanden im Mittel eine sehr geringe Methodendifferenz von 1 bis 3 ml/min/m² [15].

Bei der Diskussion voneinander abweichender Ergebnisse muß berücksichtigt werden, daß die verschiedenen Studien hinsichtlich der Zahl der untersuchten Patienten sowie hinsichtlich der Art und der Schwere der Lungenerkrankungen äußerst heterogen waren. Außerdem lassen sich tierexperimentelle Ergebnisse, wie die von Light bei Hunden erhobenen Daten, nur bedingt auf den Menschen übertragen.

Ein generelles Problem bei der Interpretation der Methodendifferenzen liegt in der Tatsache begründet, daß prinzipiell auch technisch bedingte Meßfehler Ursache systematischer Methodenabweichungen sein können. Dies ist auch unter Berücksichtigung der von uns durchgeführten Kalibration und Validierung der einzelnen Meßverfahren nicht völlig auszuschließen. Allerdings war die mittlere Methodendifferenz zwischen Fick'schem Prinzip und indirekter Kalorimetrie bereits bei den Voruntersuchungen zur Methodenvvalidierung signifikant unterschiedlich. Bei den Untersuchungen an Patienten mit akutem Lungenversagen war diese Differenz noch stärker ausgeprägt. Da man davon ausgehen kann, daß der systematische Fehler in beiden Untersuchungsgruppen gleichermaßen zum tragen kam, muß die Vergrößerung der Methodendifferenz eindeutig als physiologisch determinierter Effekt bewertet werden. Diese Bewertung scheint auch im Hinblick auf die relativ geringe Streuung der Meßdaten gerechtfertigt zu sein.

Beim Vergleich der Ergebnisse verschiedener Studien hinsichtlich systematischer

Methodenabweichungen stellt deren Streuung infolge der Variabilität der einzelnen Meßverfahren ein wesentliches Problem dar [5, 13, 14, 15]. Für einen sinnvollen Vergleich dieser unter verschiedenen Bedingungen gewonnenen Resultate ist es unabdingbar, genaue Angaben zur Streuung der jeweils untersuchten Parameter zu haben.

Smithies et al. fanden in einer klinischen Untersuchung an septikämischen Patienten mit respiratorischer Insuffizienz eine mittlere Methodendifferenz ($\text{VO}_2\text{Kal} - \text{VO}_2\text{Fick}$) von 36,4 ml/min (entsprach 13,7% des mittleren globalen Sauerstoffverbrauchs des Körpers) bei einer doppelten Standardabweichung von 57 ml/min [14]. Die Patienten wiesen jedoch unterschiedliche Ursachen der respiratorischen Insuffizienz auf. Obwohl keine Vergleichsgruppe von infektionsfreien Patienten untersucht wurde, führten Smithies et al. die systematische Differenz der beiden Meßverfahren auf einen erhöhten intrapulmonalen Sauerstoffverbrauch zurück.

Insgesamt erscheinen die bisherigen Ergebnisse hinsichtlich einer pulmonal-entzündlichen Genese von VO_2 -Methodendifferenzen nicht einheitlich. So zeigten sich in weiteren Methodenvergleichsstudien, die primär mit dem Ziel einer Validierung des Deltatrac Metabolic Monitors durchgeführt wurden, systematische Methodendifferenzen auch bei beatmeten Patienten, die keine pulmonalen Infektionen aufwiesen [18]. Darüberhinaus zeigten Ventilations-/Perfusions-Indices als Parameter des pulmonalen Gasaustauschs bei kritisch Kranken keinen Zusammenhang zur Ausprägung von Methodendifferenzen [207]. Kreyman et al. fanden bei spontanatmenden Patienten im Rahmen von Rechtsherzkatheteruntersuchungen unter Ruhebedingungen eine sehr enge Übereinstimmung beider Meßmethoden ($\text{VO}_2\text{Kal} - \text{VO}_2\text{Fick} = 6 \text{ ml/min}$) [208].

Weyland und Mitarbeiter verglichen unter besonderer Berücksichtigung der Methodenreproduzierbarkeit das Fick'sche Prinzip mit der indirekten Kalorimetrie [19]. Sie fanden weder in der Pneumoniegruppe noch in der Kontrollgruppe eine signifikante Differenz zwischen den untersuchten Meßverfahren. Die VO_2Fick Bestimmungen wiesen bei dieser Arbeitsgruppe in Abhängigkeit von der Anzahl der gemittelten Blutanalysen eine zwei- bis dreifach schlechtere Reproduzierbarkeit auf als simultane Messungen mit dem indirekten Kalorimeter. Die Reproduzierbarkeit der Methodendifferenzen lag in einem Bereich um 54

ml/min (2 SD) und zeigte somit eine vergleichbare Streuung der Meßwiederholungen wie von Smithies et al. Auf Grund der engen Übereinstimmung der systematischen Methodendifferenzen beider Untersuchungsgruppen (Pneumoniegruppe: 15,2 ml/min, Kontrollgruppe: 7,2 ml/min), schlußfolgerten die Autoren, daß nicht von einer klinisch bedeutsamen Steigerung des intrapulmonalen Sauerstoffverbrauchs infolge von Pneumonie auszugehen ist.

Die Reproduzierbarkeit der von uns über einen Zeitraum von 60 min ermittelten Methodendifferenzen wies einen 2 SD-Bereich von 25,1 ml/min/m² und korregiert um den Faktor Körperoberfläche, einen Wert von 40,3 ml/min auf. Damit zeigten unsere eigenen Ergebnisse eine um den Faktor 1,5 geringere Streuung, als die der Arbeitsgruppen um Smithies und Weyland. Allerdings muß berücksichtigt werden, daß in diesen beiden Studien nur 8 bzw. 9 Patienten untersucht wurden.

Wie die Reproduzierbarkeit der beiden einzelnen Meßverfahren zeigt, war die Variabilität der Wiederholungsmessungen hinsichtlich der Methodendifferenz auch bei unseren Patienten zum überwiegenden Teil durch die Streuung der VO₂Fick bestimmt. Dennoch war diese Streuung in der vorliegenden Untersuchung bei kurzfristig aufeinanderfolgenden VO₂Fick-Messungen um den Faktor 1,4 und bei längerfristig aufeinanderfolgenden Messungen um den Faktor 2,2 niedriger als die von Weyland et al. publizierten Daten. Während die VO₂Kal-Messungen eine weitgehend vergleichbare Streuung aufwiesen, ist es gelungen, die Genauigkeit für alle dem Fick'schen Prinzip zu Grunde liegenden Meßmethoden (Thermodilution, Oxymetrie, Hb-Bestimmung) zu verbessern. Dafür spricht auch die Tatsache, daß wir in vorangegangenen Untersuchungen zeigen konnten, daß die Variabilität der Meßdaten davon unabhängig ist, ob das Herzzeitvolumen mit Hilfe der klassischen Thermodilutionstechnik oder durch ein kontinuierliches Verfahren bestimmt wird [34]. Allerdings gingen Weyland und Mitarbeiter davon aus, daß die hohe Variabilität der VO₂Fick-Wiederholungsmessungen zum größeren Teil durch die Variabilität der avDO₂-Bestimmungen als durch die Variabilität der Thermodilutions-HZV-Messungen bedingt war. Sie konnten durch die Analyse der den avDO₂-Berechnungen zu Grunde liegenden Faktoren zeigen, daß die Reproduzierbarkeit der Hb-Bestimmungen schlechter war, als die der SO₂-Messungen. Auf Grund der Fehleraddition innerhalb der Klammer [SaO₂ – SvO₂] kommt dessen Reproduzierbarkeit jedoch eine ähnliche Bedeutung zu wie

der Reproduzierbarkeit der Hb-Bestimmungen. Die Autoren schlußfolgerten, daß den Blutentnahme- und Blutanalysebedingungen die größte Bedeutung für die hohe Streuung der Wiederholungsmessungen zukam. Auch im Bezug auf diese Einzelparameter konnten wir in unseren Untersuchungen eine deutlich bessere Reproduzierbarkeit der Daten zeigen, als dies in den o.g. Arbeiten der Fall war.

Ein wichtiger Aspekt ergab sich bei jenen 5 Pneumoniepatienten, die pulmonale Infiltrate und successive ein Lungenödem ausbildeten. Während bei diesen Patienten ein Anstieg des extravaskulären Lungenwassers beobachtet werden konnte, blieb die AaDO₂ nahezu gleich. Dies könnte bedeuten, daß nicht die Vergrößerung der Diffusionsstrecke für Sauerstoff die Gasaustauschstörung verursacht sondern das „oxygen steal syndrome“ durch metabolische Hyperaktivität.

5.9 Bronchoalveoläre Lavage (BAL)

Die BAL ermöglicht die Probenentnahme von der Oberfläche des terminalen Respirationstraktes [209]. Aus der aspirierten Flüssigkeit können sowohl zelluläre als auch gelöste Bestandteile des Alveolarfilms isoliert werden und zytologische, biochemische sowie immunologische Analysen sind möglich [210, 211, 212]. Man muß zwischen diagnoseweisenden und uncharakteristischen Befunden unterscheiden [213]. Während die BAL-Befunde bei Tumorerkrankungen, opportunistischen Infektionen und bestimmten chronischen Lungenerkrankungen wie Sarkoidose, Pneumokoniose oder exogen-allergischer Alveolitis häufig eine Diagnosestellung erlauben, ermöglicht diese Technik bei den verschiedenen Formen des akuten Lungenversagens meistens lediglich eine differentialdiagnostische Orientierung [213].

In diesem Sinne ist sicherlich auch die Aussagekraft der Gesamtzellzahl bzw. der differentialzytologischen Befunde zu bewerten. Die Angaben in der Literatur zu Normwerten der BAL-Differentialzytologie sind unterschiedlich. Als orientierende Normwerte können folgende Prozentsätze angenommen werden: Makrophagen über 80%, Lymphozyten bis 15%, Neutrophile bis 3%, Eosinophile bis 0,5% und Mastzellen bis 0,5% [214]. Ein deutlicher Anstieg der Gesamtzellzahl sowie der absoluten bzw. relativen Granulozytenzahl kann als eindeutiger Hinweis auf inflammatorische Prozesse innerhalb der Lunge angesehen werden [215]. Es

konnte gezeigt werden, daß eine Beziehung zwischen dem Ausmaß der Entzündung und dem Anstieg der Granulozytenzahl besteht [216]. Allerdings erlauben diese Befunde keine Differenzierung bezüglich des alveolären oder interstitiellen Charakters der Entzündungsreaktion. Eine Unterscheidung zwischen infektiösen und nicht-infektiösen Entzündungen ist ebenfalls nur bedingt möglich. Die Zahl der Alveolarmakrophagen kann bei verschiedenen Formen der inflammatorischen Lungenschädigung, besonders aber beim ARDS, deutlich vermindert sein [217]. Eine schnelle Normalisierung der Makrophagenzahl besitzt demgegenüber eine prognostisch günstige Bedeutung [215].

Vor allem bei ARDS-Patienten wurden darüberhinaus die Konzentrationen von Protein sowie von Entzündungsmediatoren wie Zytokine oder Leukozytenelastase in der BAL-Flüssigkeit bestimmt [218]. Während es für die Mehrzahl der Entzündungsmediatoren nicht gelang eine Korrelation zum Schweregrad der Lungenschädigung herzustellen, erwies sich der Proteingehalt als geeigneter Parameter [219]. Aus den o.g. Gründen wurden in der vorliegenden Untersuchung die Differentialzytologie und der Proteingehalt in der BAL-Flüssigkeit als Indikatoren für das Ausmaß der inflammatorischen Reaktion in der Lunge gewählt.

Es gab in unserer Untersuchung signifikante Unterschiede zwischen der Pneumoniegruppe und der Nicht-Pneumoniegruppe bezüglich der Gesamtzellzahl, der relativen und absoluten Granulozyten- und Makrophagenzahl, sowie in Bezug auf den Proteingehalt der BAL-Flüssigkeit. Die Durchschnittswerte der genannten Parameter wurden in der Nicht-Pneumoniegruppe im wesentlichen durch die Mehrheit der Patienten mit leichteren Formen der akuten Lungenschädigung (ALI) bestimmt. Demgegenüber entsprach der Neutrophilenanteil in der Subgruppe der ARDS-Patienten nahezu dem Wert bei den Pneumoniepatienten, während der Makrophagenanteil sogar deutlich unter dem entsprechenden Wert in der Pneumoniegruppe lag. Die genannten Unterschiede sind also lediglich als Hinweis auf verschiedene Schweregrade der inflammatorischen Lungenschädigung in den beiden Untersuchungsgruppen anzusehen, wie dies auch in den differenten Murray-Score Werten zum Ausdruck kommt. Eine eindeutige Differenzierung zwischen infektiösen und nichtinfektiösen Formen des akuten Lungenversagens erlauben unsere Befunde nicht.

Neben der Probengewinnung für zytologische Untersuchungen setzten wir die

BAL vor allem für die Pneumoniediagnostik ein. Inwieweit die BAL eine bakterielle Besiedlung des Lungengewebes wiedergespiegelt, wurde in tierexperimentellen und klinischen Studien untersucht [220, 221]. Johnson et al. konnten in Tierversuchen nachweisen, daß die Präsenz von Bakterien in der BAL mit deren Nachweis im Lungengewebe korreliert [220]. Kirkpatrick und Bass fanden bei spontanatmenden, lungengesunden Probanden, daß in sieben von acht Proben unterschiedliche Bakterienarten mit einer Keimzahl $> 10^4$ /ml nachweisbar waren [222]. Demgegenüber waren bei maschinell beatmeten Patienten ohne klinische und radiologische Zeichen einer Pneumonie vier von siebenundzwanzig Proben mit einer Keimzahl $> 10^5$ /ml positiv [223]. Insgesamt wird in der Literatur über eine sehr unterschiedliche Sensitivität der BAL bei Patienten mit nosokomialen Pneumonien, verglichen mit den postmortalen Autopsiebefunden, berichtet [224, 225, 226]. Dies kann an einer Reihe von Faktoren liegen, die die Quantität und Qualität der BAL-Flüssigkeit beeinflussen können. Potentielle Einflußfaktoren sind die BAL-Technik selbst, die minimale Keimzahl als Einschlußkriterium für eine positive Probe, die jeweils gültigen Referenzstandards sowie die Zusammensetzung der Patientenpopulation [92, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226]. Wegen der heterogenen Bedingungen wurden im Rahmen einer Konsensuskonferenz allgemeingültige Standards für die Diagnostik Ventilator-assoziierten Pneumonien erarbeitet, die auch definierte Kriterien für die Durchführung einer diagnostischen BAL umfassen [82]. In der vorliegenden Untersuchung wurde die BAL unter Berücksichtigung dieser Kriterien ausgeführt.

Bei der Positionierung des flexiblen Bronchoskops ist eine maximale Rückgewinnung der installierten Flüssigkeit zu gewährleisten. Dies wird mit Instrumenten erreicht, die bei einem Durchmesser von 5-6,5 mm in der dritten bis vierten Bronchusgeneration in Verschußposition gelangen. Unter Ruheatmung ist dann ein ausreichender Verschuß eines Segment- bzw. Subsegmentbronchus gewährleistet. Die veränderten intrathorakalen Druckverhältnisse bei Überdruckbeatmung erschweren die Situation insofern, als daß der notwendige Sog zum Aspirieren der Flüssigkeit eher zu einem Kollaps der Bronchien führt. Die Folge ist eine niedrigere Rückgewinnungsrate der Lavageflüssigkeit. Dieser nachteilige Effekt kann durch eine kurzfristige Unterbrechung der Beatmung aufgehoben werden. Allerdings ist diese Vorgehensweise bei Patienten mit akutem Lungenversagen problematisch, da hier bereits nach kurzer Zeit ein Abfall

der Oxygenierungsparameter im Blut droht. Die lückenlose pulsoxymetrische Überwachung der peripheren Sauerstoffsättigung und die kontinuierliche invasive Oxymetrie im arteriellen Blut (PARATREND-System) können kritische Situationen vermeiden helfen. Angesichts der genannten Einschränkungen konnten wir in unserer Untersuchung eine akzeptable Rückgewinnungsrate der Lavageflüssigkeit von 50-60% erzielen. Auf diese Weise konnte genügend Analysematerial gewonnen werden. Zur Identifikation ungeeigneter Proben wurden Qualitätskriterien berücksichtigt, die von Chamberlain und Mitarbeitern publiziert wurden [92].

5.10 Laktatstoffwechsel des Organismus

Laktat entsteht im menschlichen Organismus während des letzten Reaktionsschrittes der Glykolyse durch die Hydrierung von Pyruvat durch NADH. Diese Reaktion wird durch die Laktatdehydrogenase katalysiert. Das Laktat kann seinerseits entweder für die Energieproduktion mittels mitochondrialer oxydativer Reaktionen oder als Vorläufer für die Glukoneogenese genutzt werden. Allerdings muß es vor seiner Bereitstellung für andere metabolische Prozesse durch die Laktatdehydrogenase zu Pyruvat rückverwandelt werden. Hierfür wird NAD^+ benötigt, weshalb die aerobe Reoxydation des NADH durch die Flavoprotein-Zytochromkette in den Mitochondrien erforderlich ist. Das in dieser LDH-abhängigen Reaktion gebildete Pyruvat muß zunächst in die Mitochondrien gelangen, da die Umwandlung des Phosphoenolpyruvats zu Pyruvat irreversibel ist. Innerhalb der Mitochondrien wird Pyruvat entweder zu Acetyl-CoA, das im Zitronensäurezyklus benötigt wird, oder durch die Pyruvat-Carboxylase zu Oxaloacetat umgewandelt. Daran schließen sich eine Reihe von Reaktionen an, die schließlich zur Glukoneogenese führen. Der größte Teil des in Ruhe gebildeten Laktats wird im Zitronensäurezyklus oxydiert, während nur ein Drittel zur Glukoneogenese genutzt wird.

Prinzipiell sind alle Organe in der Lage, unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen Laktat freizusetzen. Zu den Organen, welche die größten Mengen an Laktat produzieren gehören die Haut, die Skelettmuskulatur, Erythrozyten und Leukozyten [26]. In Ruhe stammen 25% der gesamten Laktatproduktion aus Blutzellen [227]. Erythrozyten gewinnen die

Energie für alle Stoffwechselprozesse hauptsächlich aus der Glykolyse. Sie besitzen keine Mitochondrien und verfügen deshalb auch nicht über die für die Oxydation des Pyruvats erforderlichen Enzyme. Im Erythrozyten ist das Laktat daher das normale Stoffwechselendprodukt. Der Laktatstoffwechsel im roten und weißen Skelettmuskelgewebe unterscheidet sich voneinander. Die Laktatproduktion in weißer (glykolytisch) und roter (hauptsächlich oxydativ) Skelettmuskulatur beeinflusst altersabhängig die normalen Laktatspiegel und das Laktat-Pyruvat-Verhältnis [228].

Leber und Nieren sind die wichtigsten Organe für die Laktat-Clearance. Da beide Organe eine Glukose-6-Phosphatase-Aktivität aufweisen, besitzen sie eine erhebliche glukoneogenetische Kapazität unter aeroben Bedingungen [229]. Dennoch ist der Skelettmuskel, insbesondere die roten oxydativen Fasern, das wichtigste Laktat-metabolisierende Gewebe, in dem Laktat durch Oxydation entfernt wird [227]. Unter klinischen Bedingungen wird Laktat im allgemeinen als Marker einer inadäquaten Gewebepерfusion und für die Aktivierung anaerober Stoffwechselprozesse angesehen (230).

5.11 Laktatstoffwechsel der Lunge

Unter physiologischen Bedingungen ist die Laktatproduktion durch die Lunge zu vernachlässigen. Sehr geringe Konzentrationsdifferenzen zwischen dem arteriellen und dem gemischtvenösen Blut wurden sowohl im Tierexperiment [27] als auch beim Menschen gefunden [231]. Allerdings kann dieser Gradient bei verschiedenen Lungenerkrankungen wie der Granulomatose [202], dem Bronchialkarzinom [27] oder dem ARDS [28] erhöht sein. Besonders bei Septikern und ARDS-Patienten wurden erhebliche Anstiege des transpulmonalen Laktatgradienten beschrieben [23, 29]. Andererseits wurden bei Patienten mit Sepsis und ARDS vergleichbare Laktatkonzentrationen im arteriellen und im gemischtvenösen Blut gefunden [32, 33]. Darüberhinaus wurde kürzlich sogar über eine pulmonale Verstoffwechselung des Laktat bei Patienten mit leichteren Lungenfunktionsstörungen berichtet [29, 34]. Dabei wurde ein Zusammenhang zur Erhöhung des intrapulmonalen Sauerstoffverbrauchs vermutet [34].

Die Gründe für diese unterschiedlichen Beobachtungen sind vielfältig. So läßt die

Heterogenität der geschilderten Untersuchungsergebnisse die Schlußfolgerung zu, daß sowohl die Verstoffwechselung als auch die Produktion von Laktat in der Lunge von der Art der Lungenschädigung abhängig sind [29, 93]. Es war deshalb eine der wesentlichen Fragestellungen der vorliegenden Arbeit, ob eine Beziehung zwischen der Art des akuten Lungenversagens und der Entstehung eines negativen oder positiven transpulmonalen Laktatgradienten besteht. Außerdem wurde geprüft, ob die Existenz pulmonaler Infektionen für diesen Aspekt eine besondere Rolle spielt.

Neben den physiologischen Interpretationsmöglichkeiten für den veränderten pulmonalen Laktatstoffwechsel müssen auch methodische Unzulänglichkeiten bei der Bewertung der Ergebnisse berücksichtigt werden. Da die Laktatkonzentrationsdifferenzen im arteriellen und gemischtvenösen Blut normalerweise sehr gering sind, können fehlerhafte Konzentrationsmessungen die Gradientenbestimmung wesentlich beeinflussen. De Baker und Mitarbeiter berichteten, daß der Fehler bei der Bestimmung der arterio-gemischtvenösen Laktatdifferenz bis zu 52 % betragen kann, wenn der Gradientenbestimmung nur eine arterielle und eine gemischtvenöse Konzentrationsmessung zu Grunde liegt [93]. Es wurde empfohlen, die Mittelwerte aus mindestens 3 arteriellen und gemischtvenösen Konzentrationsbestimmungen zu benutzen um den transpulmonalen Laktatgradienten zu ermitteln. Diese Empfehlung stimmt mit unseren eigenen Untersuchungsergebnissen zur Validierung der angewandten Meßverfahren überein.

Ein anderer wichtiger Gesichtspunkt ist die Frage, inwieweit das geschädigte Lungengewebe durch die gewonnenen Blutproben in geeigneter Weise repräsentiert wird. Die gemischtvenösen Laktatwerte reflektieren lediglich die Durchschnittswerte für den gesamten Körper, während die arteriellen Werte den Querschnitt des gesamten Lungengewebes widerspiegeln. Demgegenüber bietet die Bestimmung der pulmonalkapillären Laktatkonzentration die Möglichkeit, zusätzliche Informationen über regionale Veränderungen der Stoffwechselaktivität zu erlangen. Allerdings hängt die Messung der pulmonalkapillären Laktatkonzentration nicht allein von der produzierten oder verstoffwechselten Laktatmenge sondern auch von der Lage des pulmonalarteriellen Katheters ab. Wird beispielsweise pulmonalkapilläres Blut aus minderbelüfteten oder minderperfundierten Lungenarealen mit erhöhter Laktatproduktion aspiriert und

kommt es später zur Beimengung von Blut aus normal belüfteten und gut perfundierten Arealen mit geringer Laktatproduktion, so ist die Laktatkonzentration im pulmonalkapillären Blut höher als im arteriellen Blut. Liegt die Katheterspitze umgekehrt in normal belüfteten und gut perfundierten Arealen und wird später laktathaltiges Blut aus minderbelüfteten oder minderperfundierten Lungenabschnitten beigemischt, so resultieren höhere Laktatkonzentrationen im arteriellen Blut. Um diese Fehlerquelle weitgehend auszuschalten, kann der Mittelwert aus pulmonalkapillärer und arterieller Laktatkonzentration zur Berechnung des transpulmonalen Laktatgradienten herangezogen werden [89].

Theoretisch kann die Aspiration von pulmonalkapillärem Blut, gewonnen über einen pulmonalarteriellen Katheter (PAK), zu falsch negativen Ergebnissen führen. Der geblockte Silikonballon an der Katheterspitze verursacht eine Trennung des gemischtvenösen Blutes in der Pulmonalarterie vom pulmonalkapillären Strombett [232]. Der an der Katheterspitze gemessene Druck wird als wedge-Druck und das dazu gehörige Monitorbild als wedge-Druck-Kurve bezeichnet. Durch diese Technik kommt es zu einem artifiziellen Durchblutungsstop in einem Ast der Arteria pulmonalis. Auf diese Weise wird eine Lungenregion mit einem hohen Ventilations-/Perfusionsverhältnis geschaffen. Morris und Mitarbeiter fanden bei Patienten mit akutem Lungenversagen und einem Rechts-Links-Shunt bis zu 63%, daß das in wedge-Position gewonnene Blut einen erstaunlich hohen Oxygenierungsgrad aufwies [233]. Sie bestätigten damit frühere Berichte anderer Autoren, wonach bei Patienten mit pulmonalen bzw. kardialen Funktionsstörungen und bei gesunden Probanden Blutproben mit vergleichbaren Oxygenierungsparametern gewonnen wurden [234, 235, 236]. Williams et al. konnten zeigen, daß der Sauerstoffpartialdruck im wedge-Blut, gewonnen in Lungenregionen mit radiologisch gesicherten Infiltraten, höher war als im arteriellen Blut [237]. Dieser Befund scheint indirekt unsere eigenen Untersuchungsergebnisse zu bestätigen und auf einen Sauerstoffverbrauch von pneumonisch infiltriertem Lungengewebe hinzuweisen. Es gibt allerdings eine Reihe technischer Einflußfaktoren, die die Qualität der wedge-Druck-Kurve bzw. die Validität der Meßwerte im pulmonalkapillären Blut mitbestimmen [238, 239]. Dazu gehört die Anwendung der maschinellen Beatmung mit positivem end-expiratorischen Druck (PEEP). So sollen PEEP-Werte > 10 cm H₂O die Aussagekraft der Meßdaten verringern [240]. Dieser kritische Bereich wurde

jedoch im eigenen Patientengut nur in Einzelfällen überschritten. Eine Ausnahme bildeten diesbezüglich die ARDS-Patienten, die einen mittleren PEEP von 12 cm H₂O aufwiesen. Andere Einflußfaktoren sind deformierte oder inkonstante wedge-Druck-Kurven bzw. überblähte oder zu gering belüftete Katheter-Ballons [233, 238, 239]. Es besteht inzwischen Einhelligkeit, daß der Silikonballon mit 1,2 bis 1,5 ml Luft gefüllt werden sollte, um eine optimale wedge-Druck-Kurve zu erhalten [241]. Suter und Mitarbeiter berichteten bereits 1975, daß eine Blutmenge von ca. 15 ml in wedge-Position aspiriert werden sollte, bevor die eigentliche Probe zur Bestimmung der pulmonalkapillären Werte gewonnen wird [238]. In eigenen Voruntersuchungen eruierten wir allerdings eine deutlich geringere Aspiratmenge, die ihr Optimum bei 5 ml hatte. Diese Diskrepanz ist schwer zu interpretieren, könnte jedoch durch unterschiedliche Positionen des PAK im Stromgebiet der Lunge bedingt sein. Außerdem stützten wir uns bei der Gewinnung von pulmonalkapillärem Blut auf die strikten Bewertungskriterien von Morris et al., die sowohl das Verhältnis von wedge-Druck und linkem Vorhofdruck, die Form der wedge-Druck-Kurve sowie die Gaspartialdrucke von O₂ und CO₂ im arteriellen und im wedge-Blut berücksichtigen [241].

Die Tatsache, daß in der vorliegenden Untersuchung zwischen gemischtvenösen und pulmonalkapillären, zwischen gemischtvenösen und arteriellen sowie zwischen pulmonalkapillären und arteriellen Laktatkonzentrationen eine lineare Korrelation bestand, weist daraufhin, daß die Blutproben zeitgleich von drei verschiedenen Entnahmeorten gewonnen wurden. Es gibt mindestens zwei physiologische Erklärungen für die unterschiedlichen Laktatkonzentrationen im gemischtvenösen und pulmonalkapillären bzw. arteriellen Blut [242]. Erstens fließt ein Teil des Koronarblutes über die Vv. Thebesii direkt zum linken Herzen zurück [1]. Eine erhöhte Laktatproduktion des Herzmuskelgewebes im betroffenen Perfusionsgebiet würde sich somit im arteriellen jedoch nicht im gemischtvenösen Blut widerspiegeln. Allerdings ist der Anteil des Koronarblutes der direkt zum Herzen zurückfließt relativ gering, so daß größere Laktatkonzentrationsdifferenzen durch diesen Mechanismus nicht zu begründen sind. Zweitens wird Laktat aus dem Bronchialstromgebiet welches über die Bronchialvenen zum linken Vorhof transportiert wird mit gemischtvenösen oder pulmonalkapillären Blutproben nicht erfaßt. Es ist bekannt, daß der Bronchialblutfluß unter hypoxischen Bedingungen zunimmt [242]. Dies trifft nicht zu, wenn die Patienten mit einem PEEP-Niveau

zwischen 5-15 cmH₂O beatmet werden [157]. Ein Anstieg der bronchialen Laktatfreisetzung würde in jedem Falle eine Erhöhung des transpulmonalen Laktatgradienten bewirken.

In der vorliegenden Untersuchung waren die gemischtvenösen Laktatkonzentrationen bei Patienten mit Pneumonie höher als bei Patienten ohne Pneumonie. Ob die Laktatutilisation der Lungen durch ein erhöhtes Laktatangebot im gemischtvenösen Blut vergrößert wird, ist nicht mit Sicherheit zu beantworten. Allerdings bestand in der Pneumoniegruppe keine signifikante Korrelation zwischen der gemischtvenösen Laktatkonzentration und dem transpulmonalen Laktatgradienten. Außerdem wiesen die ARDS-Patienten –anders als der Rest der Nicht-Pneumoniegruppe- höhere gemischtvenöse Laktatkonzentrationen auf und dennoch wurde im Gegensatz zur Pneumoniegruppe Laktat pulmonal freigesetzt.

In der Tat scheinen Unterschiede in der pulmonalen Pathologie ein wesentlicher Grund für die unterschiedlichen transpulmonalen Laktatgradienten zu sein, die von Patienten mit akutem Lungenversagen berichtet wurden. De Backer und Mitarbeiter beschrieben verschiedene Determinanten der pulmonalen Laktatproduktion im ARDS wie z.B. arterielle Hypotension, Existenz und Ausmaß diffuser inflammatorischer Prozesse, auch wenn keine pneumonischen Infiltrate vorliegen [93]. Es wurde vermutet, daß dieses Phänomen auf die Schädigung pulmonalvaskulärer Endothelzellen zurückzuführen ist. Außerdem wurden die Inaktivierung der Pyruvatdehydrogenase, eine Verminderung des Adenosintriphosphatgehaltes der Lunge oder die Sequestration von PMN in der pulmonalen Endstrombahn als Ursachen diskutiert [243, 244].

Angesichts der eigenen Untersuchungsergebnisse kann geschlußfolgert werden, daß die Lungen bei akutem Lungenversagen ohne pneumonische Infiltrate vermehrt zur Laktatproduktion neigen, während bei Pneumonie vor allem eine Laktatverstoffwechselung erfolgt. Diese Erkenntnis wurde bislang in der Literatur nicht beschrieben. Douzinas et al. berichteten jedoch, daß die Lungen bei schweren Funktionsstörungen Laktat produzieren und bei leichteren Funktionsstörungen Laktat verstoffwechseln können [29].

In unserer Untersuchung war die Schwere der Lungenschädigung (erfaßt durch den Murray Score) in der Pneumoniegruppe signifikant größer als in der Nicht-Pneumoniegruppe. Allerdings gab es in der Gruppe ohne Pneumonie deutliche

Unterschiede zwischen den Patienten mit ALI und ARDS. Während die Murray Score Werte für die Patienten mit ALI nur geringfügig im pathologischen Bereich lagen, war die Schwere der Lungenschädigung bei den ARDS-Patienten sogar ausgeprägter als im Mittel der Pneumoniegruppe. Dies kam jedoch statistisch kaum zum tragen, da die Zahl der Patienten mit ALI die der Patienten mit ARDS deutlich überwog. Die Erfahrungen mit dem eigenen Patientengut entsprach diesbezüglich den Literaturberichten, wonach die ALI um den Faktor 10 häufiger ist als das ARDS [52].

Eine andere Interpretation für die unterschiedlichen Muster des pulmonalen Laktatmetabolismus bei Patienten mit pulmonaler Insuffizienz liefern die frühen Studien von Strauss et al. [202] und Caldwell et al. [203]. Diese Arbeitsgruppen konnten bei Patienten mit Granulomatose zeigen, daß die Lungen unter hypoxischen Bedingungen Laktat produzieren und unter normoxischen Bedingungen Laktat verstoffwechseln. Da das Ausmaß der Oxygenierungsstörungen, gemessen an der $AaDO_2$, in der Pneumoniegruppe größer war als in der Nicht-Pneumoniegruppe, läßt sich diese Interpretation nicht auf die eigenen Untersuchungsergebnisse anwenden.

Es scheint, daß die Existenz pneumonischer Infiltrate per se mit einem negativen transpulmonalen Laktatgradienten und mit einer Laktatverstoffwechselung assoziiert ist. Möglicherweise ist die Substratutilisation im infizierten Lungengewebe in ähnlicher Weise verändert wie im fetalen Lungengewebe, wo vergleichbare Stoffwechselprozesse beschrieben wurden [245]. Man geht davon aus, daß in der fetalen Lunge aus Laktat und Glukose vermehrt Glykogen synthetisiert wird [246]. Ein erhöhter Glykogenbedarf kann u.a. durch eine gesteigerte Surfactantsynthese hervorgerufen werden [247]. Die Surfactantproduktion kann bei akuter Lungenschädigung gestört sein [248]. Allerdings wurde bei Erwachsenen, im Gegensatz zu fetalen Lungen, bislang nicht über eine gesteigerte Glykoneogenese berichtet.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zeigen, daß es einen Zusammenhang zwischen der Art des akuten Lungenversagens und der Entwicklung positiver oder negativer transpulmonaler Laktatgradienten gibt. Während das Auftreten einer Pneumonie mit der Laktatutilisation assoziiert war, ließ sich bei Patienten mit akutem Lungenversagen ohne pulmonale Infektion eine

vermehrte Laktatfreisetzung beobachten. Für den intrapulmonalen Glukosestoffwechsel konnten entsprechende Effekte nicht gezeigt werden.

5.12 Laktat/Pyruvat-Ratio und Lipidperoxydation

Das Verhältnis von Laktat- und Pyruvatkonzentrationen im Plasma gilt als Maß dafür, ob aerobe oder anaerobe Stoffwechselprozesse überwiegen [249]. Im arteriellen Blut besteht unter physiologischen Bedingungen ein Laktat/Pyruvat-Verhältnis von 10:1 [250]. Ein niedrigerer Laktatanteil und ein höherer Pyruvatanteil sind Anzeichen dafür, daß bevorzugt aerobe Stoffwechselprozesse ablaufen, während höhere Laktat- und niedrigere Pyruvatkonzentrationen für die Dominanz anaerober Stoffwechselprozesse sprechen [251]. Allerdings ist der Anstieg des Laktat/Pyruvat-Verhältnisses nicht notwendigerweise ein Indikator für eine Gewebhypoxie, da die Plasmalaktatkonzentration zum einen aus der Laktatproduktion resultiert, andererseits jedoch durch die Laktatelimination (Glukoneogenese, Oxydation) bestimmt wird. Beide Prozesse beeinflussen die Höhe des Plasmalaktats und somit das Laktat/Pyruvat-Verhältnis. Fischer und Dodia konnten an isolierten Rattenlungen zeigen, daß das Laktat/Pyruvat-Verhältnis ansteigt, wenn der Gewebe-PO₂ unter 7 mmHg vermindert ist [79]. Krankes Lungengewebe reagiert besonders empfindlich auf O₂-Mangel. So konnte im Tiermodell nachgewiesen werden, daß bei einem alveolären PO₂ zwischen 55 und 65 mmHg das Laktat/Pyruvat-Verhältnis in der kranken Lungenhälfte ansteigt, in der gesunden Lungenhälfte jedoch gleich bleibt [202].

Die Differenz zwischen dem Laktat/Pyruvat-Verhältnis im gemischtvenösen und im arteriellen Blut (transpulmonaler Laktat/Pyruvat-Gradient) ist Indikator für den pulmonalen Laktatmetabolismus und für die glykolytische Stoffwechselaktivität in der Lunge [93]. In klinischen Untersuchungen beobachteten Rochester und Mitarbeiter, daß der transpulmonale Laktat/Pyruvat-Gradient bei Lungengesunden < 10 war, bei Patienten mit akutem Lungenversagen jedoch immer über 12 anstieg [27]. Routsis et al. konnten zeigen, daß eine signifikante Beziehung zwischen dem transpulmonalen Laktatgradienten und dem transpulmonalen Laktat/Pyruvat-Gradienten besteht [252].

Welchen Anteil die einzelnen Zelltypen der Lunge an den verschiedenen Stoffwechselprozessen haben, ist ungeklärt. Es wird jedoch angenommen, daß

Lungenparenchymzellen und nicht-parenchymatöse Zellen um den zur Verfügung stehenden Sauerstoff konkurrieren und somit zur Erhöhung des intrapulmonalen Sauerstoffverbrauchs beitragen [4, 5, 34, 253]. Dennoch dürften jeweils unterschiedliche Stoffwechselprozesse zu Grunde liegen. Die Parenchymzellen benötigen den Sauerstoff vor allem für die oxydative Phosphorylierung bei der Glukose, Pyruvat und Laktat als Substrate verstoffwechselt werden [4]. Demgegenüber gibt es Hinweise, daß nicht-parenchymatöse Zellstrukturen wie Leukozyten und Makrophagen sowohl zur aeroben als auch zur anaeroben Stoffwechselaktivität der Lunge beitragen können [13, 23]. So sind aktivierte Leukozyten und Makrophagen in der Lage, ihren Sauerstoffverbrauch sowie ihre Laktatproduktion gleichzeitig zu erhöhen [254]. Diese wichtige Erkenntnis läßt die Schlußfolgerung zu, daß im Gegensatz zur traditionellen Sichtweise, die Hyperlaktatämie bei schwerkranken Intensivpatienten nicht notwendigerweise durch eine mangelnde Gewebssauerstoffversorgung verursacht wird. Bei septischen Patienten wurde beobachtet, daß hohe Endotoxinspiegel, selbst bei Normoxie, zu einer Erhöhung der glykolytischen Aktivität und zu einer vermehrten pulmonalen Laktatproduktion führen [244].

Ein ähnliches Phänomen wurde bereits 1923 durch Warburg beschrieben, der an Tumorzellen zeigen konnte, daß es unter aeroben Bedingungen auf Grund eines unvollständigen Pasteur-Effektes (Umschaltung von Substrat- auf oxydative Phosphorylierung in Gegenwart von Sauerstoff) zu einer starken glykolytischen Laktatbildung kommen kann [255].

Dieser glykolytische Prozess geht mit einer erhöhten Aktivität reaktiver Sauerstoffspezies (ROS)-produzierender Zellen einher [256]. Bei inflammatorischen Lungenschädigungen akkumulieren Neutrophile und Makrophagen im Gewebe [257]. Sie nutzen den verfügbaren Sauerstoff unter diesen Bedingungen nicht für die ATP-Produktion sondern vor allem für die Freisetzung reaktiver Sauerstoffspezies und für bakteriolytische Prozesse. Die dafür notwendige Energie wird über den Hexosemonophosphatweg mit Pyruvat und Laktat als Endprodukten bereitgestellt [258]. Außerdem kommt es in Leukozyten und Makrophagen zur Laktatproduktion, weil diese Zellen nur in geringem Umfang über Mitochondrien verfügen und somit kaum Kapazität für die Verstoffwechselung von Pyruvat besitzen [254].

Die schädigenden Einflüsse der reaktiven Sauerstoffspezies auf die Gewebe sind vielfältig. Ein wichtiger Pathomechanismus ist die Lipidperoxydation an Zellmembranen [90]. Lipidperoxydation ist seit langem als wesentlicher Prozess beim oxydativen Abbau von Ölen und Nahrungsfetten bekannt. In den letzten Jahren konnte gezeigt werden, daß diese Reaktionskaskade entscheidend zur toxischen Zellschädigung beiträgt und daß die Metaboliten eine Rolle bei der Ätiologie der verschiedenartigsten Erkrankungen, wie Arteriosklerose [258], Krebs [258] oder akuter Lungenschädigung spielen [259]. Exzessive Lipidperoxydation kann zur vollständigen Zerstörung von Zellen, wie Gefäßendothelzellen oder Pneumozyten führen [260, 261]. Von den beteiligten Stoffwechselmetaboliten wurden besonders die Cholesterolhydroperoxyde und die Hydroperoxyde der freien Fettsäuren untersucht und ihre biologischen Wirkungen charakterisiert [90].

Die Erhöhung transpulmonaler Konzentrationsgradienten von Lipidperoxyden ist ein Hinweis auf die Beteiligung ROS-produzierender Zellen und Bestätigung für die Hypothese, daß oxydativer Stress zur Steigerung des intrapulmonalen Sauerstoffverbrauchs beiträgt. Hohe Lipidperoxydkonzentrationen waren in der vorliegenden Untersuchung mit Laktat/Pyruvat Gradienten > 12 assoziiert. Laktat/Pyruvat Gradienten ≤ 12 waren mit geringfügigen oder fehlenden transpulmonalen Plasmakonzentrationsgradienten von Lipidperoxyden verbunden. Man kann dies als Zeichen dafür werten, daß parenchymatöse Zellstrukturen der Lunge, wie Pneumozyten oder Endothelzellen, die nur in geringem Umfang ROS produzieren, in aerobe Stoffwechselprozesse involviert sind. Allerdings wurden bei der Mehrzahl der betroffenen Patienten sowohl Laktat/Pyruvat Gradienten ≤ 12 als auch solche > 12 gefunden. Diese unterschiedlichen Ergebnisse können durch die jeweilige Position des pulmonalarteriellen Katheters und somit durch den Ort der Blutentnahme bedingt sein. Andererseits sind sie ein Hinweis darauf, daß sowohl glykolytische als auch nicht-glykolytische Stoffwechselprozesse an der Erhöhung des intrapulmonalen Sauerstoffverbrauchs bei Pneumonie beteiligt sind.

Welcher dieser Stoffwechselprozesse bei den verschiedenen Formen des akuten Lungenversagens dominant ist, bleibt ungeklärt.

Literaturverzeichnis

- 1 Thews G: Lungenatmung.. Hrsg.: Schmidt RF, Thews G Physiologie des Menschen. Band 1. 20 Berlin Heidelberg New York, Springer Verlag, 1980 S.500-536
- 2 Pitt BR, Lister G: Interpretation of metabolic function of the lung. Influence of perfusion, kinetics, and injury.. Clin Chest Med. 1989, 10, S.1-12
- 3 Regel G, Sturm JA, Pape HC, Gratz KF, Tscherne H: Das Multiorganversagen (MOV). Ausdruck eines generalisierten Zellschadens aller Organe nach schwerem Trauma.. Unfallchirurg. 1991, 94, S.487-497
- 4 Nunn JF: Non-respiratory functions of the lung.. Hrsg.: Nunn JF Applied respiratory physiology. Band 1. 4 London Boston, Butterworth-Heinemann, 1993 S.306-317
- 5 Nunn JF: Pulmonary oxygen consumption.. Intensive Care Med. 1996, 22, S.275-276
- 6 Mastafa MG, Cross CE: Lung Cell Mitochondria: rapid oxidation of glycerol-l-phosphate but slow oxidation of 3-hydroxybutyrate.. Am Rev Respir Dis. 1974, 109, S.301-303
- 7 Halliwell B: Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease.. Am J Med. 1991(suppl 3C), 91, S.14S-22S
- 8 Bakhle YS: Pharmacokinetic and metabolic properties of lung.. Br J Anaesth. 1990, 65, S.79-93
- 9 Bakhle YS: Decreased inactivation of prostaglandin E2 in isolated lungs from rats with alpha-naphthyl thiourea-induced pulmonary oedema.. Biochem Pharmacol. 1982, 31, S.3395-3401
- 10 Binns OA, DeLima NF, Buchanan SA, Mauney MC, Cope JT, Thies SD, Shockey KS, Tribble CG, Kron IL: Neutrophil endopeptidase inhibitor improves pulmonary function during reperfusion after eighteen-hour preservation.. J Thorac Cardiovasc Surg. 1996, 112, S.607-613
- 11 Creuwels LA, van-Golde LM, Haagsman HP: The pulmonary surfactant system: biochemical and clinical aspects.. Lung. 1997, 175, S.1-39
- 12 Said SI: Metabolic functions of the pulmonary circulation.. Circ Res. 1982, 50, S.325-333
- 13 Jolliet P, Thorens JB, Nicod L, Pichard C, Kyle U, Chevrolet JC: Relationship between pulmonary oxygen consumption, lung inflammation, and calculated venous admixture in patients with acute lung injury.. Intensive Care Med. 1996, 22, S.277-285
- 14 Smithies MN, Royston B, Makita K, Konieczko K, Nunn JF: Comparison of oxygen consumption measurements: indirect calorimetry versus the reversed Fick method.. Crit Care Med. 1991, 19, S.1401-1406
- 15 Hanique GT, Dugernier PF, Laterre B, Dougnac A, Roeseler J, Reynaert MS: Significance of pathologic oxygen supply dependency in critically ill patients:

- comparison between measured and calculated methods.. Intensive Care Med. 1994, 20, S.12-18
- 16 Light RB: Intrapulmonary oxygen consumption in experimental pneumococcal pneumonia.. J Appl Physiol. 1988, 64, S.2490-2495
 - 17 Becq MC, Mangalaboyi J, Chopin C, Chambrin MC, Rime A, Mehdaoui H, Lestavel P, Fourrier F: The difference between the oxygen consumption estimated by Fick and expired gas methods increases in pneumonia. Intensive Care Med. 1992. 18, S41,
 - 18 Oudemans-van Straaten HM, Scheffer GJ, Eysman L, Wildevuur ChRH: Oxygen consumption after cardiopulmonary bypass - implications of different measuring methods.. Intensive Care Med. 1993, 19, S.105-110
 - 19 Weyland A, Weyland W, Sydow M, Weyland C, Kettler D: Inverses Ficksches Prinzip im Vergleich zu Messungen der Sauerstoffaufnahme aus respiratorischen Gasen.. Anaesthesist. 1994, 43, S.658-666
 - 20 Rossignon MD, Khayat D, Royer C, Rouby JJ, Jacquillat C, Viars P: Functional and metabolic activity of polymorphonuclear leukocytes from patients with adult respiratory distress syndrome: results of a randomized double-blind placebo-controlled study on the activity of prostaglandin E1.. Anesthesiology. 1990, 72, S.276-281
 - 21 Datta H, Stubbs WA, Alberti KGMM: Substrate utilization by the lung.. Band 1. 78 Amsterdam, Ciba Foundation Symposium, 1980 S.23-38
 - 22 O'Neil JJ, Tierney DF: Rat lung metabolism: glucose, glycerol, and fatty acids by the isolated perfused rat lung.. Am J Physiol. 1974, 226, S.867-873
 - 23 Kellum JA, Kramer DJ, Lee K, Mankad S, Bellomo R, Pinsky MR: Release of lactate by the lung in acute lung injury.. Chest. 1997, 111, S.1301-1305
 - 24 Thomas L: Lactat. Hrsg.: Thomas L Labor und Diagnose - Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik.. Band 1. 3 Frankfurt/ Main, TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, 1998 S.234-259
 - 25 Gleeson TT: Post-exercise lactate metabolism: a comparative review of sites, pathways, and regulation.. Annu Rev Physiol. 1996, 58, S.565-581
 - 26 Kreisberg RA: Glucose-lactate inter-relations in man.. N Engl J Med. 1972, 287, S.132-137
 - 27 Rochester DF, Wichern WA, Fritts HW, Caldwell PR, Lewis ML, Giuntini C, Garfield JW: Arteriovenous differences of lactate and pyruvate across healthy and diseased human lungs.. Am Rev Respir Dis. 1973, 107, S.442-448
 - 28 Brown SD, Clark C, Gutierrez G: Pulmonary lactate release in patients with sepsis and the adult respiratory distress syndrome.. J Crit Care . 1996, 11, S.2-8
 - 29 Douzinas EE, Tsidemiadou PD, Pitaridis MT, Andrianakis I, Bobota-Chloraki A, Katsouyanni K, Sfyras D, Malagari K, Roussos C: The regional production of cytokines and lactate in sepsis-related multiple organ failure.. Am J Respir Crit Care Med. 1997, 155, S.53-59

- 30 Sayeed MM: Pulmonary Cellular Dysfunction in Endotoxin Shock: Metabolic and Transport Derangements.. *Circ Shock*. 1982, 9, S.335-355
- 31 Gore DC, Jahoor F, Hibbert JM, De Maria EJ: Lactic acidosis during sepsis is related to increased pyruvate production, not deficits in tissue oxygen availability.. *Ann Surg*. 1996, 224, S.97-102
- 32 Weil MH, Michaels S, Rackow EC: Comparison of blood lactate concentrations in central venous, pulmonary artery, and arterial blood.. *Crit Care Med*. 1987, 15, S.489-490
- 33 Nimmo GR, Armstrong IR, Grant IS: Sampling site for blood lactate estimation: arterial or mixed venous?. *Clin Intensive Care*. 1993, 4, S.8-9
- 34 Hensel M, Kox WJ: Increased intrapulmonary oxygen consumption in mechanically ventilated patients with pneumonia.. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999, 160, S.137-143
- 35 Clowes GH, Hirsch E, Williams L, Kwasnik E, O'Donnell TF, Cuevas P, Saini VK, Moradi I, Farizan M, Saravis C: Septic lung and shock lung in man.. *Ann Surg*. 1975, 181, S.681-692
- 36 Chevret S, Hemmer M, Carlet J, Langer M and the European Cooperative Group on Nosocomial Pneumonia: Incidence and risk factors of pneumonia acquired in intensive care units - Results from a multicenter prospective study on 996 patients.. *Intensive Care Med*. 1993, 19, S.256-264
- 37 Hensel M, Volk T, Döcke WD, Kern F, Tschirna D, Egerer K, Konertz W, Kox WJ: Hyperprocalcitonemia in patients with noninfectious SIRS and pulmonary dysfunction associated with cardiopulmonary bypass.. *Anesthesiology*. 1998, 89, S.93-104
- 38 Fagon JY, Chastre J, Domart Y, Trouillet JL, Pierre J, Darne C, Gibert CI: Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation.. *Am Rev Respir Dis*. 1989, 139, S.877-884
- 39 Celis R, Torres A, Gatell JM, Almela M, Roddriguez-Roisin R, Agusti-Vidal A: Nosocomial pneumonia: a multivariate analysis of risk and prognosis.. *Chest*. 1988, 93, S.318-324
- 40 Craven DE, Kunches LM, Kilinsky V, Lichtenberg DA, Make BJ, McCabe WR: Risk factors for pneumonia and fatality in patients receiving continuous mechanical ventilation.. *Am Rev Respir Dis*. 1986, 133, S.792-796
- 41 Leu HS, Kaiser DL, Mori M, Woolson RF, Wenzel RP: Hospital acquired pneumonia: attributable mortality and morbidity.. *Am J Epidemiol*. 1989, 129, S.126-128
- 42 Veazey JMjr.: Hospital acquired pneumonia. Band 1. 1 Boca Raton, Florida, CRC Press, 1981 S.544-551
- 43 Daschner FD: Nature and extent of nosocomial infections in intensive care units.. *Anesthesiology, Proceedings of the 7th World Congress of Anesthesiologists*. 1981, 1, S.303
- 44 Goris RJ: Multiple organ failure: Whole body inflammation?. *Schweiz Med Wochenschr*. 1989, 119, S.347-353

- 45 Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty , Levine BE: Acute respiratory distress in adults.. *Lancet*. 1967, 2, S.319-323
- 46 Zapol WM, Snider MT, Hill JD, Fallat RJ, Bartlett RH, Edmunds LH, Morris AH, Peirce EC, Thomas AN, Proctor HJ, Drinker PA, Pratt PC, Bagniewski A, Miller RG Jr.: Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure: A randomized prospective study.. *JAMA*. 1979, 242, S.2193-2196
- 47 Milberg JA, Davis DR, Steinberg KP, Hudson LD: Improved survival of patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS): 1983-1993.. *JAMA*. 1995, 273, S.306-309
- 48 Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, Legall JR, Morris A, Sprungg R: The American-European consensus conference on ARDS: Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination.. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994, 149, S.818-824
- 49 Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR: An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome.. *Am Rev Respir Dis*. 1988, 138, S.720-723
- 50 Villar J, Slutsky AS: The incidence of the adult respiratory distress syndrome.. *Am Rev Respir Dis*. 1989, 140, S.814-816
- 51 Thomsen GE, Morris AH: Incidence of the adult respiratory distress syndrome in the State of Utah.. *Am Rev Respir Dis*. 1995, 152, S.965-971
- 52 Lewandowski K, Metz J, Deutschmann C, Preiss H, Kühlen R, Artigas A, Falke KJ: Incidence, severity, and mortality of acute respiratory failure in Berlin, Germany.. *Am Rev Respir Dis*. 1995, 151, S.1121-1125
- 53 Pepe PE, Potkin RT, Reus DH, Hudson LD, Carrico CJ: Clinical predictors of the adult respiratory distress syndrome.. *Am J Surg*. 1982, 144, S.124-130
- 54 Hudson LD, Milberg JA, Anardi D, Maunder RJ: Clinical risks for development of the acute respiratory distress syndrome.. *Am Rev Respir Dis*. 1995, 151, S.293-301
- 55 Rinaldo JE, Rogers RM: Adult respiratory-distress syndrome: Changing concepts of lung injury and repair.. *N Engl J Med*. 1982, 306, S.900-909
- 56 Lamy M, Fallat RJ, Koeniger E, Dietrich HP, Ratliff JL, Eberhart RC, Tucker HJ, Hill JP: Pathologic features and mechanisms of hypoxemia in adult respiratory distress syndrome.. *Am Rev Respir Dis*. 1976, 114, S.267-284
- 57 Bachofen M, Weibel ER,: Alterations of gas exchange apparatus in adult respiratory insufficiency associated with septicemia.. *Am Rev Respir Dis*. 1977, 116, S.589-615
- 58 Snow RL, Davies P, Pontoppidan H, Zapol WM, Reid L: Pulmonary vascular remodeling in adult respiratory distress syndrome.. *Am Rev Respir Dis*. 1982, 126, S.887-892
- 59 Luce JM: Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome.. *Crit Care Med*. 1998, 26, S.369-376
- 60 Gattinoni L, Pesenti A, Torresin A: Adult respiratory distress syndrome profiles by computed tomography.. *Thorac Imag*. 1986, 1, S.25-30

- 61 Maunder BJ, Shuman WP, McHugh JW, Marglin SI, Butler J: Preservation of normal lung regions in adult respiratory distress syndrome: Analysis by computed tomography.. *JAMA*. 1986, 255, S.2463-2465
- 62 Sutherland KR, Steinberg KP, Maunder RJ, Milberg JA, Allen DL, Hudson LD: Pulmonary infection during the acute respiratory distress syndrome.. *Am Rev Respir Dis*. 1995, 152, S.550-556
- 63 Dantzker DR, Brook CJ, Dehart P, Lynch JP, Weg JG: Ventilation-perfusion distributions in the adult respiratory distress syndrome.. *Am Rev Respir Dis*. 1979, 120, S.1039-1052
- 64 Gattinoni L, Pesenti A, Bombino V, Baglioni S, Rivolta M, Rossi F, Rossi G, Fumagalli R, Marcolin R, Mascheroni D: Relationships between lung computed tomographic density, gas exchange, and PEEP in acute respiratory failure.. *Anesthesiology*. 1988, 69, S.824-832
- 65 Gea J, Roca J, Torres A, Agusti AGN, Wagner PD, Rodriguez-Roisin R: Mechanisms of abnormal gas exchange in patients with pneumonia.. *Anesthesiology*. 1991, 75, S.782-789
- 66 Domigan-Wentz J: The CPAP mask. A comfortable approach to ARDS.. *Am J Nurs*. 1985, 85, S.813-815
- 67 Kumar A, Falke KJ, Geffin B, Aldredge LF, Laver MB, Lowenstein E, Pontoppidan H: Continuous positive-pressure ventilation in acute respiratory failure: Effects on hemodynamics and lung function.. *N Engl J Med*. 1970, 283, S.1430-1436
- 68 Weisman IM, Rinaldo JE, Rogers RM: Positive end-expiratory pressure in adult respiratory failure.. *N Engl J Med*. 1982, 307, S.1381-1384
- 69 Shanholtz C, Brower R: Should inverse ratio ventilation be used in adult respiratory distress syndrome?. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994, 149, S.1354-1358
- 70 Gattinoni L, Pesenti A, Mascheroni D, Marcolin R, Fumagalli R, Rossi F, Japichino G, Romagnoli G, Uziel L, Agostoni A: Low-frequency positive pressure ventilation with extracorporeal CO₂ removal in severe acute respiratory failure.. *JAMA*. 1986, 256, S.881-886
- 71 Anzueto A, Baughman RP, Guntupalli KK: Aerosolized surfactant in adults with sepsis-induced acute respiratory distress syndrome.. *N Engl J Med*. 1996, 334, S.1417-1421
- 72 Rossaint R, Gerlach H, Schmidt-Ruhnke H, Pappert D, Lewandowski K, Steudel W, Falke K: Efficacy of inhaled nitric oxide in patients with severe ARDS.. *Chest*. 1987, 107, S.1107-1115
- 73 Bernard GR, Luce JM, Sprung CL, Rinaldo JE, Tate RM, Sibbald WJ, Kariman K, Higgins S, Bradley R, Metz CA: High-dose corticosteroids in patients with adult respiratory distress syndrome.. *N Engl J Med*. 1987, 317, S.1565-1570
- 74 Chatte G, Sab J-M, Sirodot M, Gaussorgues P, Robert D: Prone position in mechanically ventilated patients with acute respiratory failure.. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997, 155, S.473-478

- 75 Russel JA, Ronco JJ, Lockhat D, Belzberg A, Kiess M, Dodek PM: Oxygen delivery and consumption and ventricular preload are greater in survivors than in non-survivors of the adult respiratory distress syndrome.. *Am J Respir Crit Care Med.* 1990, *141*, S.659-665
- 76 Reynolds HY: Lung inflammation: normal host defense or a complication of some disease?. *Annu Rev Med.* 1987, *38*, S.295-323
- 77 Nunn JF, Sturrock JE, Jones AJ, Moraine CO, Segal AW, Coade SB, Dorling J, Walker D: Halothane does not inhibit human neutrophil function in vitro.. *Br J Anaesthesia.* 1979, *51*, S.1101-1108
- 78 Moomey CB, Melton SM, Croce MA, Fabian TC, Proctor KG: Prognostic value of blood lactate, base deficit, and oxygen-derived variables in an LD50 model of penetrating trauma.. *Crit Care Med.* 1999, *27*, S.154-161
- 79 Fisher AB, Dodia C: Lung as a model for evaluation of critical intracellular PO₂ and PCO₂.. *Am J Physiol.* 1981, *241*, S.E47-E50
- 80 Wilson RS, Pontoppidan H: Acute respiratory failure: diagnostic and therapeutic criteria.. *Crit Care Med.* 1974, *2*, S.293-304
- 81 Bartlett RH, Morris AH, Fairley HB, Hirsch R, O'Connor N, Pontoppidan H: A prospective study of acute hypoxic respiratory failure.. *Chest.* 1986, *89*, S.684-689
- 82 Pingleton SK, Fagon JY, Leeper KV for the Diagnosis Group: International Consensus Conference on the Clinical Investigation of Ventilator-Associated pneumonia.. *Chest.* 1992, *102 (Suppl)*, S.553S-556S
- 83 Knaus WA, Draper D, Wagner DP: APACHE II: A severity of disease classification.. *Crit Care Med.* 1985, *13*, S.818-829
- 84 Böck J, Lewis FR: Clinical relevance of lung water measurement with the thermal-dye dilution technique.. Hrsg.: Lewis FR, Pfeiffer UJ Practical applications of fiberoptics in critical care monitoring. Band 1. 1 Berlin Heidelberg New York, Springer Verlag, 1990 S.164-180
- 85 Hachenberg T, Tenling A, Rothen HU, Nyström SO, Tyden H, Hedenstierna G: Thoracic intravascular and extravascular fluid volumes in cardiac surgical patients.. *Anesthesiology.* 1993, *79*, S.976-984
- 86 Ultman JS, Bursztein S: Analysis of error in the determination of respiratory gas exchange at varying FiO₂.. *J Appl Physiol.* 1981, *50*, S.210-216
- 87 Bland JM, Altman DG: Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurements.. *Lancet.* 1986, *1*, S.307-310
- 88 Morris AH, Radene H, Chapman RN: Wedge pressure confirmation by aspiration of pulmonary capillary blood.. *Crit Care Med.* 1985, *13*, S.756-759
- 89 Kox WJ, Kox SN: Oxygen transport, consumption and cell metabolism in the critically ill.. Hrsg.: Dobb G Intensive Care: Developments and Controversies. Band 1. 1 London, Balliere Tyndall, 1990 S.357-381
- 90 Holley AE, Slater TF: Measurement of lipid hydroperoxides in normal human blood plasma using HPLC-chemiluminescence linked to a diode array

- detector for measuring conjugated dienes.. Free Rad Res Comms. 1991, 15, S.51-63
- 91 Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ: Protein measurement with the folin phenol reagent.. J Biol Chem. 1951, 193, S.265-275
 - 92 Chamberlain DW, Braude AC, Rebuck AS: A critical evaluation of bronchoalveolar lavage. Criteria for identifying unsatisfactory specimens.. Acta Cytol. 1987, 31, S.599-605
 - 93 De Backer D, Creteur J, Zhang H, Norrenberg M, Vincent J-L: Lactate production by the lungs in acute lung injury.. Am J Respir Crit Care Med. 1997, 156, S.1099-1104
 - 94 Murray JF: Mechanisms of acute respiratory failure.. Am Rev Resp Dis. 1977, 115, S.1071-1078
 - 95 Hunninghake GW, Gadek JE, Kawanami O, Ferrans VJ, Crystal RG: Inflammatory and immune processes in the human lung in health and diseases: evaluation by bronchoalveolar lavage.. Am J Pathol. 1979, 97, S.149-206
 - 96 Bachofen M, Weibel ER: Basic pattern of tissue repair in human lungs following unspecific injury.. Chest. 1974, 65S, S.14S-19S
 - 97 Hensel M, Volk T, Kox WJ: The influence of cellular hypoxia and reactive oxygen species on the development of endothelial cell edema.. Int J Microcirc. 1997, 17, S.67-74
 - 98 Blaisdell FW, Stallone RJ: The mechanism of pulmonary damage following traumatic shock.. Surg Gynecol Obstet. 1970, 130, S.15-22
 - 99 Bone RC, Francis PB, Pierce AK: Intravascular coagulation associated with the adult respiratory distress syndrome.. Am J Med. 1976, 61, S.585-589
 - 100 Hosea S, Brown E, Hammer C, Frank M: Role of complement activation in a model of adult respiratory distress syndrome.. J Clin Invest. 1980, 66, S.375-382
 - 101 Andreasson S, Smith L, Aasen AO, Andersen OK, Risberg B: Proteolytic and lysosomal enzymes in acute trauma-induced lung injury in sheep.. Acta Chir Scand. 1989, 155, S.1-6
 - 102 Brigham KL: Mechanisms of lung injury.. Clin Chest Med. 1982, 3, S.9-24
 - 103 Haley RW, Culver DH, White JW, Morgan WM, Emori TG: The nationwide nosocomial infection rate.. Am J Epidemiol. 1985, 121, S.159-167
 - 104 Craig CP, Conelly S: Effect of intensive care unit nosocomial pneumonia on duration of stay and mortality.. Am J Infect Control. 1984, 12, S.233-238
 - 105 Stevens RM, Teres D, Skillman J, Feingold D: Pneumonia in an ICU.. Arch Intern Med . 1974, 134, S.106-111
 - 106 Jordá R, Parras F, Ibanez J, Reina J, Bergadá J, Raurich JM: Diagnosis of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients by the blind protected telescoping catheter.. Intensive Care Med. 1993, 19, S.377-382
 - 107 Andrews CP, Coalson JJ, Smith JD: Diagnosis of nosocomial bacterial

- pneumonia in acute, diffuse lung injury.. Chest. 1981, 80, S.254-258
- 108 Richard C, Pezzano M, Bouhaja B, Rottman E, Rimalho A, Riou B, Auzepy P: Comparison of non-protected lower respiratory tract secretions and protected specimen brush samples in the diagnosis of pneumonia.. Intensive Care Med. 1988, 14, S.30-33
 - 109 Heckmann JG, Kraus J, Niedermeier W, Erbguth F, Druschky A, Schoerner C, Neundorfer B: Nosokomiale Pneumonien auf einer neurologischen Intensivstation.. Dtsch Med Wochenschr. 1999, 124, S.919-924
 - 110 Gleeson K, Reynolds HY: Pneumonia in the intensive care unit setting.. J Intensive Care Med. 1992, 7, S.24-35
 - 111 Hirata-Dulas CA, Stein DJ, Guay DR, Gruninger RP, Peterson PK: A randomized study of ciprofloxacin versus ceftriaxone in the treatment of nursing home-acquired lower respiratory tract infections.. J Am Geriatr Soc. 1991, 39, S.979-985
 - 112 Martin C, Gouin F, Fourier F, Junginger W, Prieur BL: Pefloxacin in the treatment of nosocomial lower respiratory tract infections in intensive care patients.. J Antimicrob Chemother. 1988, 21, S.795-799
 - 113 Daschner FD, Frey P, Wolff G, Baumann PC, Suter P: Nosocomial infections in intensive care wards: a multicenter prospective study.. Intensive Care Med. 1982, 8, S.5-9
 - 114 Torres A, Aznar R, Gatell JM, Jimenez P, Gonzales J, Ferrer A, Celis R, Rodriguez-Roisin R: Incidence, risk and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients.. Am Rev Respir Dis. 1990, 142, S.523-528
 - 115 Treugut H, Zieger M, Weiske R: Differentialdiagnose der posttraumatischen pulmonalen Infiltrate.. Radiologe. 1986, 26, S.21-26
 - 116 Wallner B, Reszt A: Differentialdiagnostik und Verlaufskontrolle pulmonaler Störungen in der Thoraxbetaufnahme bei Intensivpatienten.. Anästh Intensivther Notfallmed. 1990, 25, S.228-234
 - 117 Landax MJ, Christensen EE, Bynum LJ: Pulmonary manifestations of acute aspiration of gastric contents.. Am J Roentgenol. 1978, 131, S.587-592
 - 118 Jänsch A, Lissner J, Kessler M: Röntgenologische Lungenveränderungen bei akuter respiratorischer Insuffizienz. Die sogenannte Schocklunge.. RÖFO. 1980, 132, S.157-163
 - 119 Herzog H, Perruchoud A: ARDS - Akutes Atemnotsyndrom des Erwachsenen.. Prax Klin Pneumol. 1984, 38, S.339-347
 - 120 Andrews CP, Coalson JJ, Smith JD, Johanson WG jr: Diagnosis of nosocomial bacterial pneumonia in acute, diffuse lung injury (ARDS).. Chest. 1981, 80, S.254-258
 - 121 Culotta CA: Tissue oxidation and theoretical physiology: Bernard, Ludwig, and Plüger.. Bull Hist Med. 1970, 44, S.109-140
 - 122 Dantzker DR, Foresman B, Gutierrez G: Oxygen supply and utilization relationships. A reevaluation.. Am Rev Respir Dis. 1991, 143, S.675-679

- 123 Wagner PD: Limitations of oxygen transport to the cell.. Intensive Care Med. 1995, 21, S.391-398
- 124 Wagner PD: Determinants of maximal oxygen transport and utilization.. Annu Rev Physiol. 1996, 58, S.21-50
- 125 Caldwell PR, Enson Y, Ferrer MI, Harvey RM: Oxygen transport and oxygen consumption in shock.. Bull Physiopathol Respir Nancy. 1979, 15, S.715-721
- 126 Danek SJ, Lynch JP, Weg JG, Dantzker DR: The dependency of oxygen uptake on oxygen delivery in the adult respiratory distress syndrome.. Am Rev Respir Dis. 1980, 122, S.387-395
- 127 Cain SM: A current view of oxygen supply dependency.. Hrsg.: Reinhart K, Eyrich K, Sprung C Sepsis - Current perspectives in pathophysiology and therapy.. Band 1. 1 Berlin Heidelberg New York, Springer Verlag, 1994 S.150-162
- 128 Forst H: Maximierung des O₂-Transportes beim kritisch Kranken - Ein rationales Therapiekonzept?. Anaesthesist. 1997, 46, S.46-52
- 129 Hayes MA, Yau EHS, Timmis AC, Palazzo M, Hinds CJ, Watson D: Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients.. N Engl J Med. 1994, 330, S.1717-1722
- 130 Bone HG, Sielenkämpfer A, Booke M: Sauerstoffangebot in der Sepsis: Seit 10 Jahren mehr Fragen als Antworten.. Anaesthesist. 1999, 48, S.63-79
- 131 Ensinger H, Georgieff M: Liegt der Sepsis und dem septischen Schock ein globaler Sauerstoffmangel zugrunde? Eine Übersicht in zwei Teilen. Teil 2: Sepsis und Laktat.. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther. 1996, 31, S.205-215
- 132 Schumacker PT, Cain SM: The concept of a critical oxygen delivery.. Intensive Care Med. 1987, 13, S.223-229
- 133 Field S, Kelly SM, Macklem PT: The oxygen cost of breathing in patients with cardiorespiratory disease.. Am Rev Respir Dis. 1982, 126, S.9-13
- 134 Stock MC: The oxygen cost of breathing.. Chest. 1992, 101, S.1486-1487
- 135 Dempsey DT, Guenter P, Mullen JL, Fairman R, Crosby LO, Spielman G, Gennarelli T: Energy expenditure in acute trauma to the head with and without barbiturate therapy.. Surg Gyn Obstet. 1985, 160, S.128-134
- 136 Hayaishi O: Molecular mechanisms of oxygen activation.. Acad Press. 1974, 2, S.23-31
- 137 Rapoport SM: Die biologische Oxydation.. Hrsg.: Rapoport SM Medizinische Biochemie. Band 1. 7 Berlin, Verlag Volk und Gesundheit, 1977 S.210-251
- 138 Chance B: Energiekopplung und Elektronentransport.. Angew Chem. 1972, 84, S.573-582
- 139 Rapoport SM: Kohlenhydrate. Hrsg.: Rapoport SM Medizinische Biochemie. Band 1. 7 Berlin, Verlag Volk und Gesundheit, 1977 S.342-400
- 140 Grote J: Gewebsatmung. Hrsg.: Schmidt RF, Thews G Physiologie des

- Menschen. Band 1. 20 Berlin Heidelberg New York, Springer Verlag, 1980 S.558-571
- 141 Nunn JF: Oxygen.. Hrsg.: Nunn JF Applied respiratory physiology. Band 1. 4 London Boston, Butterworth-Heinemann, 1993 S.247-305
 - 142 Ryan US: Processing of angiotensin and other peptides by the lungs.. Handb Physiol. 1982, 3, S.351-352
 - 143 Vane JR: The release and fate of vaso-active hormones in the circulation.. Br J Pharmac. 1969, 35, S.209-242
 - 144 Sole MJ, Dobrac M, Schwartz L, Hussain MN, Vaughan-Neil EF: The extraction of circulating catecholamines by the lungs in normal man and in patients with pulmonary hypertension.. Circulation. 1979, 60, S.160-163
 - 145 Blitt CD, Brown BR, Wright BJ, Gandolfi AJ, Sipes G: Pulmonary biotransformation of methoxyflurane.. Band 3. 2 New York, Anesthesiology, 1979 S.528-531
 - 146 Bakhle YS, Ferreira SH: Lung metabolism of eicosanoids: prostaglandins, prostacyclin, thromboxane and leukotrienes.. Band 3. 1 New York, American Physiological Society, 1985 S.365-367
 - 147 De Duve C: The peroxisome: a new cytoplasmic organelle.. Proc Royal Soc Series. 1969, B173, S.71-73
 - 148 De Duve C, Baudhuin P: Peroxisomes (microbodies and related particles).. Physiol Rev. 1966, 46, S.323-357
 - 149 Rojas-Espinosa O, Arce-Paradez P, Dannenberg AM, Kamaenetz RL: Macrophage esterase: identification, purification and properties of a chymotrypsin-like esterase from lung that hydrolyses and transfers nonpolar amino acid esters.. Biochem Biophys Acta. 1975, 403, S.161-179
 - 150 Deffebach ME, Charan NB, Lakshinarayan S, Butler J: The bronchial circulation: Small, but a vital attribute of the lung.. Am Rev Respir Dis. 1987, 135, S.463-481
 - 151 Bloomer WE; Harrison W, Lindskog GE, Liebow AA: Respiratory function and blood flow in the bronchial artery after ligation of the pulmonary artery.. Am J Physiol. 1949, 157, S.317-328
 - 152 Lilker ES, Nagy EJ: Gas exchange in the pulmonary collateral circulation of dogs.. Am Rev Respir Dis. 1975, 112, S.615-620
 - 153 Loer SA, Scheeren TWL, Tarnow J: How much oxygen does the human lung consume?. Anesthesiology. 1997, 86, S.532-537
 - 154 Agostoni PG, Arena V, Doria E, Susini G: Inspired gas relative humidity affects systemic to pulmonary bronchial blood flow in humans.. Chest. 1990, 97, S.1377-1380
 - 155 Agostoni PG, Doria E, Bortone F, Antona C, Moruzzi P: Systemic to pulmonary bronchial blood flow in heart failure.. Chest. 1995, 107, S.1247-1252
 - 156 Agostoni PG, Agrifoglio M, Arena V, Doria E, Sala A, Susini G: Systemic to

- pulmonary bronchial blood flow in mitral stenosis.. Chest. 1991, 99, S.642-645
- 157 Agostoni PG, Arena V, Biglioli P, Doria E, Sala A, Susini G: Increase of alveolar pressure reduces systemic to pulmonary bronchial blood flow in humans.. Chest. 1989, 96, S.1081-1085
 - 158 Baile EM, Ling H, Heyworth JR, Hogg JC, Pare PD: Bronchopulmonary anastomotic and noncoronary collateral blood flow in humans during cardiopulmonary bypass.. Chest. 1985, 87, S.749-754
 - 159 Date H, Trulock EP, Arcidi JM, Sundaresan S, Cooper JD, Patterson A: Improved airway healing after lung transplantation.. J Thorac Cardiovasc Surg. 1995, 110, S.1424-1433
 - 160 Shepard JW Jr, Minh VD, Dolan GF: Gas exchange in nonperfused dog lungs.. J Appl Physiol. 1981, 51, S.1261-1267
 - 161 Martin E, Larsen R, Zander R: Der intrapulmonale Sauerstoffspeicher.. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther. 1994, 29, S.221-222
 - 162 Tierney DF: Lung metabolism and biochemistry.. Ann Rev Physiol. 1974, 36, S.209-231
 - 163 Tierney DF, Young SL: Glucose and intermediary metabolism of the lungs.. Handb of Physiol. 1985, 1, S.255-263
 - 164 Pavia D, Agnew JE, Lopez-Vidriero MT, Clarke SW: General review of tracheobronchial clearance.. Eur J Respir Dis Suppl. 1987, 153, S.123-129
 - 165 Howell WH, Donahue DP: The production of blood platelets in the lungs.. J Exp Med. 1939, 65, S.177-204
 - 166 Warren BA: Fibrinolytic properties of vascular endothelium.. Br J exp Path. 1963, 44, S.365-402
 - 167 Peterson MW, Walter ME, Nygaard SD: Effect of neutrophil mediators on epithelial permeability.. Am J Respir Cell Mol Biol. 1995, 13, S.719-727
 - 168 Laurell CB, Eriksson S: The electrophoretic alpha1-antitrypsin deficiency.. Scand J Clin Lab Invest. 1963, 15, S.132-140
 - 169 Veldhuizen R, Nag K, Orgeig S, Possmayer F: The role of lipids in pulmonary surfactant.. Biochem Biophys Acta. 1998, 1408, S.90-108
 - 170 Starling EH, Verney EB: The secretion of urine as studied in the isolated kidney.. Proc R Soc B. 1925, 97, S.321-325
 - 171 Thomas DP, Vane JR: 5-Hydroxytryptamine in the circulation of the dog.. Nature. 1967, 216, S.335-338
 - 172 Vial WC, Toews GB, Pierce AK: Early pulmonary granulocyte recruitment in response to Streptococcus pneumoniae.. Am Rev Respir Dis. 1984, 129, S.87-91
 - 173 Bruchelt G: Clinical significance of reactive oxygen species.. Immun Infekt. 1995, 23, S.174-178
 - 174 Compton CN, Franko AP, Murray MT, Diebel LN: Signaling of apoptotic lung

- injury by lipid hydroperoxides.. J Trauma. 1998, 44, S.783-788
- 175 Doelman CJ, Bast A: Oxygen radicals in lung pathology.. Free Radic Biol Med. 1990, 9, S.381-400
 - 176 Goode HF, Webster NR: Free radicals and antioxidants in sepsis.. Crit Care Med. 1993, 21, S.1770-1776
 - 177 Fox RB, Hoidal JR, Brown DM, Repine JE: Pulmonary inflammation due to oxygen toxicity: involvement of chemotactic factors and polymorphonuclear leukocytes.. Am Rev Respir Dis. 1981, 123, S.521-523
 - 178 Vandam LD, Fox JA: Adolf Fick (1829-1901), Physiologist.. Anesthesiology. 1998, 88, S.514-518
 - 179 Trush DN: Spirometrie versus Fick-derived oxygen consumption: which method is better?. Crit Care Med. 1996, 24, S.91-95
 - 180 Gregory IC: The oxygen and carbon monoxide capacities of foetal and adult blood.. J Physiol. 1974, 236, S.625-634
 - 181 Braun U: Ein Verfahren zur Bestimmung von O₂-Aufnahme und CO₂-Abgabe aus den Atemgasen bei beatmeten Patienten.. Anaesthesist. 1982, 31, S.307-310
 - 182 Behrendt W: Kontinuierliche Energieumsatzmessung und ihre Bedeutung für die parenterale Ernährungstherapie.. Hrsg.: Melicher G, Kalff G, Müller FG Invasives und nicht-invasives Monitoring von Atmung, Beatmung, Kreislauf und Stoffwechsel, Beitr Intensiv Notfallmed. Band 4. 1 Basel, Karger, 1982 S.152-163
 - 183 Kinney JM, Morgan AP, Domingues FJ, Gildner KJ: A method for continuous measurement of gas exchange and expired radioactivity in acutely ill patients.. Metabolism. 1964, 13, S.205-211
 - 184 Kreymann G, Gottschall C, Großer S, Matthai S, Raedler A, Schumann R, Beck H: Nichtinvasives Monitoring des Gasaustausches: Methodische Voraussetzungen und klinische Anwendung.. Anästh Intensivther Notfallmed. 1989, 24, S.43-48
 - 185 Nunn JF, Makita K, Royston B: Validation of oxygen consumption measurements during artificial ventilation.. J Appl Physiol. 1989, 67, S.2129-2134
 - 186 Behrendt W, Kalff G, Giani G, Minale C, Barsnik F: Kontinuierliche Messung der Sauerstoffaufnahme mit dem Engström Metabolic Computer.. Infusionstherapie. 1985, 12, S.153-160
 - 187 Takala J, Keimänen O, Vaisänen P, Kari A: Measurement of gas exchange in intensive care: Laboratory and clinical validation of a new device.. Crit Care Med. 1989, 17, S.1041-1047
 - 188 Kreymann G, Schwarzenberg H, Grosser S, Costard-Jäckel A, Greten H: Klinische Wertigkeit der indirekten Kalorimetrie in der internistischen Intensivmedizin- Teil 1: Methodische Aspekte.. Intensivmed. 1992, 29, S.24-33
 - 189 Ultman JS, Burszstein S: Analysis of error in the determination of respiratory

- gas exchange at varying FIO₂.. J Appl Physiol. 1981, 50, S.210-216
- 190 Makita K, Nunn JF, Roysten B: Evaluation of metabolic measuring instruments for use in critically ill patients.. Crit Care Med. 1990, 18, S.638-644
 - 191 Phang PT, Rich T, Ronco J: A validation and comparison study of two metabolic monitors.. J Parent Enter Nutri. 1990, 14, S.259-261
 - 192 Roberts MJ, Bonstred ML, Hinds CJ: A multipatient mass spectrometer based system for the measurement of metabolic gas exchange in artificially ventilated intensive care patients.. Intensive Care Med. 1983, 9, S.339-243
 - 193 Weissman C, Sardar A, Kemper M: An in vitro evaluation of an instrument designed to measure oxygen consumption and carbon dioxide production during mechanical ventilation.. Crit Care Med. 1994, 22, S.1995-2000
 - 194 Barron ESG, Miller ZB, Bartlett GR: Studies on biological oxidations. XXI. The metabolism of lung as determined by study of slices and ground tissue.. J Biol Chem. 1947, 171, S.791-800
 - 195 Levy SE, Harvey E: Effect of tissue slicing on rat lung metabolism.. J Appl Physiol. 1974, 37, S.239-240
 - 196 Weber KC, Visscher MB: Metabolism of the isolated canine lung.. Am J Physiol. 1969, 217, S.1044-1052
 - 197 O'Neil JJ, Sandford RL, Wassermann S, Tierney DF: Metabolism in rat lung tissue slices: Technical factors.. J Appl Physiol. 1977, 43, S.902-906
 - 198 Caldwell PRB, Wittenberg BA: The oxygen dependency of mammalian tissue. Am J Med. 1974, 57, S.447-452
 - 199 Engelbrecht FM, Maritz G: Influence of substrate composition on in vitro oxygen consumption of lung slices. S Afr Med J. 1974, 48, S.1882-1884
 - 200 Massaro GD, Gail DB, Massaro D: Lung oxygen consumption in mitochondria of alveolar epithelial and endothelial cells.. J Appl Physiol. 1975, 38, S.588-592
 - 201 Faridy EE, Naimark A: Effects of distension on metabolism of excised dog lung.. J Appl Physiol. 1971, 31, S.31-37
 - 202 Strauss B, Caldwell PRB, Fritts HW: Observations on a model of proliferative lung disease. I. Transpulmonary arteriovenous differences of lactate, pyruvate, and glucose.. J Clin Invest. 1970, 49, S.1305-1310
 - 203 Caldwell PRB, Echeverri U, Kilcoyne MM, Fritts HW: Observations on a model of proliferative lung disease. II. Description of pulmonary gas exchange and comparison of Fick and dye cardiac outputs.. J Clin Invest. 1970, 49, S.1311-1315
 - 204 Lee KH, Rico P, Boujoukos AJ, Keenan RJ, Pinsky MR: Measurement of lung oxygen consumption in a patient after double-lung transplant.. J Thorac Cardiovasc Surg. 1995, 110, S.1764-1765
 - 205 Hachenberg T, Tenling A, Hansson HE, Tyden H, Hedenstierna G: Ventilation-perfusion inequality in patients undergoing cardiac surgery..

- Anesthesiology. 1994, 80, S.509-519
- 206 Fritts HW: Oxygen consumption of tissues in the human lung.. Science. 1961, 133, S.1070-1072
- 207 Myburgh JA, Webb RK, Worthley LIG: Ventilation/ perfusion indices do not correlate with the difference between oxygen consumption measured by the Fick principle and metabolic monitoring systems in critically ill patients.. Crit Care Med. 1992, 20, S.479-482
- 208 Kreymann G, Rödiger W, Gottschall C, Grosser S, Raedler A, Greten H: Vergleichende Messungen von Sauerstoffaufnahme und Herzzeitvolumen in Ruhe und unter Belastung - Evaluierung eines neuen Monitors zur kontinuierlichen Bestimmung der Sauerstoffaufnahme und Kohlendioxidaabgabe. Z Kardiologie. 1990, 79, S.341-346
- 209 Reynolds HY: State of the art: bronchoalveolar lavage.. Am Rev Respir Dis. 1987, 135, S.250-263
- 210 Cantrell E, Busbee D, Warr G, Martin R, Anderson MD: Induction of acryl hydrocarbon hydroxylase in human lymphocytes and pulmonary alveolar macrophages-a comparison.. Life Sci. 1973, 13, S.1649-1654
- 211 Reynolds L, Newball C: Analysis of proteins and respiratory cells obtained from human lungs by bronchial lavage.. J Lab Clin Med. 1974, 84, S.559-573
- 212 Weinberger B, Fakhrzadeh L, Heck DE, Laskin JD, Gardner CR, Laskin DL: Inhaled nitric oxide primes lung macrophages to produce reactive oxygen and nitrogen intermediates.. Am J Respir Crit Care Med. 1998, 158, S.931-938
- 213 Costabel U, Kroegel C: Pulmonary immune cells: villains and confederates.. Eur Respir J . 1993, 6, S.1083-1084
- 214 Merchant RK, Schwartz DA, Helmers RA, Dayton CS, Hunninghake GW: Bronchoalveolar lavage cellularity. The distribution in normal volunteers.. Am Rev Respir Dis. 1992, 146, S.448-453
- 215 Steinberg KP, Milberg JA, Martin TR, Maunder RJ, Cockrill BA, Hudson LD: Evolution of bronchoalveolar cell populations in the adult respiratory distress syndrome.. Am J Respir Crit Care Med. 1994, 150, S.113-122
- 216 Lengas A, Poletti V, Pacifico L, di Domizio C, Patelli M, Spiga L: Acute lung inflammation: neutrophil elastase versus neutrophils in the bronchoalveolar lavage-neutrophil elastase reflects better inflammatory activity.. Intensive Care Med. 1994, 20, S.354-359
- 217 Brieland JK, Kunkel RG, Fantone JC: Pulmonary alveolar macrophage function during acute inflammatory lung injury.. Am Rev Respir Dis. 1987, 135, S.1300-1306
- 218 Suter P, Suter S, Girardin E, Roux-Lombard P, Grau GE, Dayer J-M: High bronchoalveolar levels of tumor necrosis factor and its inhibitors, interleukin-1, interferon, and elastase, in patients with adult respiratory distress syndrome after trauma, shock, or sepsis. Am Rev Respir Dis. 1992, 145, S.1016-1022

- 219 Holter JF, Weiland JE, Pacht ER, Gadek JE, Davis WB: Protein permeability in the adult respiratory distress syndrome. Loss of size selectivity of the alveolar epithelium.. *J Clin Invest.* 1986, 78, S.1513-1522
- 220 Johanson WG, Seidenfeld JJ, Gomez P, delos Santos R, Coalson JJ: Bacteriologic diagnosis of nosocomial pneumonia following prolonged mechanical ventilation.. *Am Rev Respir Dis.* 1988, 137, S.259-264
- 221 Cook DJ, Brun-Buisson C, Gyatt GH, Sibbald WJ: Evaluation of new diagnostic technologies: Bronchoalveolar lavage and the diagnosis of ventilator-associated pneumonia.. *Crit Care Med.* 1994, 22, S.1314-1322
- 222 Kirkpatrick MB, Bass JB Jr.: Quantitative bacterial culture of bronchoalveolar lavage fluids and protected brush catheter specimens from normal subjects.. *Am Rev Respir Dis.* 1989, 139, S.546-548
- 223 Torres A, Martos A, Puig de la Bellacasa J, Ferrer M, el Ebiary M, Gonzalez J, Gene A, Rodriguez-Roisin R: Specificity of endotracheal aspiration, protected specimen brush, and bronchoalveolar lavage in mechanically ventilated patients.. *Am Rev Respir Dis.* 1993, 147, S.952-957
- 224 Chastre J, Fagon JT, Soler P, Bornet M, Domart Y, Trouillet JL, Gibert C, Hance AJ: Diagnosis of nosocomial bacterial pneumonia in intubated patients undergoing ventilation: Comparison of the usefulness of bronchoalveolar lavage and the protected specimen brush.. *Am J Med.* 1988, 85, S.499-506
- 225 Gaussorgues P, Piperno D, Bachman P, Boyer F, Jean G, Gerard M, Leger P, Robert D: Comparison of nonbronchoscopic bronchoalveolar lavage to open lung biopsy for the bacteriologic diagnosis of pulmonary infections in mechanically ventilated patients.. *Intensive Care Med.* 1989, 15, S.94-98
- 226 Rouby JJ, Rossignon MD, Nicolas MH, Martin de Lassale E, Christin S, Grosset J, Viars P: A prospective study of protected bronchoalveolar lavage in the diagnosis of nosokomial pneumonia.. *Anesthesiology.* 1989, 71, S.679-685
- 227 Brooks GA: Lactate production under fully aerobic conditions: the lactate shuttle during rest and exercise.. *Fed Proc.* 1986, 45, S.2924-2929
- 228 Haljamae H: Quantitation of surgical stress by the use of blood and tissue glucose and glycolytic metabolite levels.. *Reg Anaesth.* 1982, 7, S.S57-59
- 229 Haljamae H: Organ specific metabolic changes in shock.. *Prog Clin Biol Res.* 1988, 244, S.17-26
- 230 Kreisberg RA: Pathogenesis and management of lactic acidosis.. *Annu Rev Med.* 1984, 35, S.181-193
- 231 Rhoades RA, Shaw ME, Wali S: Lactate metabolism in perfused rat lung.. *Am J Physiol.* 1978, 235, S.E619-E623
- 232 Swan HJ, Ganz W, Forrester J, Marcus H, Diamond G, Chonette D: Catheterization of the heart in man with the use of a flow-directed balloon-tipped catheter.. *N Engl J Med.* 1970, 283, S.447-451
- 233 Morris AH, Chapman RH, Gardner RM: The frequency of technical problems

- encountered in the measurement of pulmonary artery wedge pressure.. Crit Care Med. 1984, 12, S.164-170
- 234 Moser KM, Spragg RE: Use of the balloon-tipped pulmonary artery catheter in pulmonary disease.. Ann Intern Med. 1983, 98, S.53-58
 - 235 Brewster H, McIlroy MB: Blood gas tensions and pH of pulmonary "wedge" samples in patients with heart disease.. J Appl Physiol. 1973, 34, S.413-416
 - 236 Malmstrom G, Michas P, Nordenstrom B: A comparison between the oxygen and carbon dioxide tensions in blood from occluded branches of the pulmonary artery and vein.. Acta Med Scand. 1954, 149, S.431-435
 - 237 Suter PM, Lindauer JM, Fairley HB, Schlobohm RM: Errors in data derived from pulmonary artery blood gas values.. Crit Care Med. 1975, 3, S.175-181
 - 238 Morris AH, Chapman RH, Gardner RM: Frequency of wedge pressure errors in the ICU.. Crit Care Med. 1985, 13, S.705-708
 - 239 Lozman J, Powers SR, Older T, Dutton RE, Roy RJ, English M, Marco D, Eckert C: Correlation of pulmonary wedge and left atrial pressures. A study in the patient receiving positive endexpiratory pressure ventilation.. Arch Surg. 1974, 109, S.27-277
 - 240 Morris AH, Chapman RH: Wedge pressure confirmation by aspiration of pulmonary capillary blood.. Crit Care Med. 1985, 13, S.756-759
 - 241 Wagner EM, Mitzner WA: Effect of hypoxia on bronchial circulation. J Appl Physiol. 1988, 65, S.1627-1633
 - 242 De Backer D, Zhang H, Manikis P, Vincent JL: Regional effects of dobutamine in endotoxic shock.. J Surg Res. 1996, 65, S.93-100
 - 243 Vary TC, Siegel JH, Nakatani T, Sato T, Aoyama H: Effect of sepsis on activity of pyruvate dehydrogenase complex in skeletal muscle and liver.. Am J Physiol. 1986, 250, S.E634-E640
 - 244 Patterson CE, Rhodes RA: Substrate utilization in the perinatal lung.. Am J Physiol. 1989, 257, S.L318-330
 - 245 Engle MJ, Dooley M, Brown DJ: Evidence for lactate utilization for fetal lung glycogen synthesis.. Biochem Biophys Res Commun. 1987, 145, S.397-401
 - 246 Farrell PM, Bourbon JR: Fetal lung surfactant lipid synthesis from glycogen during organ culture.. Biochem Biophys Acta. 1986, 878, S.159-167
 - 247 Cane RD, Neymour R: Pulmonary surfactant in acute lung injury.. Crit Care Med. 1999, 27, S.12-13
 - 248 Wasserman K, Beaver WL, Whipp BJ: Gas exchange theory and the lactic acidosis (anaerobic) threshold.. Circulation. 1990, 81, S.III14-30
 - 249 Landow L: Splanchnic lactate production in cardiac surgery patients.. Crit Care Med. 1993, 21, S.S84-91
 - 250 Ritz E, Heidland A: Lactic acidosis. Clin Nephrol. 1977, 7, S.231-240
 - 251 Routsis C, Zakynthinos S, Bardouniotou H, Alepopoulou D, Zakynthinos E,

- Kazi D, Ioanidou B, Roussos C: Arteriovenous differences in lactate and lactate pyruvate ratio correlate with hypoxemic lung disease.. Am J Respir Crit Care Med. 1996, 153, S.A385
- 252 Bostroem B, Lochner W: Über den Sauerstoffverbrauch der Lunge.. Pflügers Arch. 1955, 260, S.511-523
- 253 Hunt TK: Excess pyruvate and lactate production occurs in sepsis and is not caused by anaerobic glycolysis. Comment on: Ann Surg 1996 224:97-102.. Ann Surg. 1997, 226, S.108-109
- 254 Weinhouse S: The Warburg hypothesis fifty years later.. Cancer Res Clin Oncol. 1976, 87, S.115-126
- 255 Brand K: Aerobic glycolysis by proliferating cells: protection against oxidative stress at the expense of energy yield.. J Bioenerg Biomembr. 1997, 29, S.355-364
- 256 Welbourn CR, Young Y: Endotoxin, septic shock and acute lung injury: neutrophils, macrophages and inflammatory mediators.. Br J Surg . 1992, 79, S.998-1003
- 257 Mahoney JR Jr: Recovery of postischemic myocardial ATP levels and hexosemonophosphate shunt activity.. Med Hypotheses. 1990, 31, S.21-23
- 258 Benzie: Lipid peroxidation: a review of causes, consequences, measurement and dietary influences.. Int J Food Sci Nutr . 1996, 47, S.233-261
- 259 Dormandy TL: Free radical pathology and medicine. A review.. J R Coll Physicians London. 1989, 23, S.221-227
- 260 Bertrand Y: Oxygen-free radicals and lipid peroxidation in adult respiratory distress syndrome.. Intensive Care Med. 1985, 11, S.56-60

Danksagung

Meinem hochverehrten Chef, Herrn Prof. Dr. Dr. W.J. Kox FRCP, Direktor der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin des Universitätsklinikums Charité Campus Mitte der Medizinischen Fakultät der Humboldt-Universität zu Berlin, gilt mein besonderer Dank für die stetige Unterstützung meiner wissenschaftlichen Arbeit sowie für die persönliche Förderung und die kritische Durchsicht des Manuskriptes.

Sehr dankbar bin ich Frau Dr. N. S. Kox PhD für ihre Unterstützung bei der Aufarbeitung des umfangreichen Datenmaterials sowie bei der Bestimmung wesentlicher Laborparameter.

Mein Dank gilt außerdem der Boehringer Ingelheim Stiftung für medizinische Grundlagenforschung, die mir 1991 als jungem Wissenschaftler aus den neuen Bundesländern die Möglichkeit einräumte, an einem führenden Institut für anästhesiologische Forschung, dem Medical Research Council Clinical Research Centre des Northwick Park Hospital in London, zu hospitieren.

Zu großem Dank bin ich auch Herrn Prof. J.F. Nunn MD, DSc, PhD, FRCS, FRCA, FANZCA(Hon), FFARCSI(Hon), früherer Leiter Division of Anaesthesia, Medical Research Council Clinical Research Centre des Northwick Park Hospital in London und ehemaligem Professor für Anästhesie an der University of Leeds verpflichtet, der mir im Rahmen eines mehrmonatigen Studienaufenthaltes die Möglichkeit eröffnete, an Forschungsprojekten teilzunehmen und der mich entscheidend ermutigte, eine universitäre Laufbahn einzuschlagen.

Herrn Prof. Dr. H.-D. Volk, Institut für Klinische Immunologie, Herrn Prof. Dr. W. Konertz, Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie, Herrn Prof. Dr. E. Köttgen, Institut für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie, Herrn Prof. Dr. Dr. U.-B. Göbel, Institut für Mikrobiologie und Hygiene und Herrn Prof. Dr. Ch. Witt, Abteilung für Pulmologie (alle Charité Campus Mitte) möchte ich besonders und stellvertretend für die Unterstützung durch andere Mitarbeiter dieser Kliniken, Abteilungen und Institute danken.

Zu danken habe ich ferner allen ärztlichen und pflegerisch tätigen Mitarbeitern der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin des Universitätsklinikums Charité Campus Mitte sowie der Zentralen Abteilung für Anästhesiologie und

Intensivtherapie des Krankenhauses im Friedrichshain. Außerdem danke ich den Doktoranden Dirk Tschirner, Alexander Ditzler und Ulrich Kraft für die Unterstützung bei der wissenschaftlichen Routine- und Laborarbeit.

Ich bin mir bewußt, daß ich ohne die große Unterstützung meiner Familie das Vorhaben nicht hätte durchführen und fertigstellen können. Deshalb gebührt mein herzlichster Dank meiner Frau Cornelia und unseren Kindern Marie-Louis und Julius genauso wie meiner Mutter Eva Hensel und meinen Großeltern Emmi und Erich Hensel, die auf dem langen Weg meine ständigen Begleiter waren. Ihre liebevolle und verständnisvolle Unterstützung waren von unschätzbarem Wert für das Gelingen des Vorhabens.

Lebenslauf

1968-1974	Allgemeinbildende Oberschule in Ueckermünde und Rostock
1974-1978	Kinder- u. Jugendsportschule in Rostock
1978-1980	Erweiterte Oberschule (Abitur) in Rostock
1980-1982	Grundwehrdienst
1980	3-monatiges vorklinisches Praktikum, Universitäts-Augenklinik Rostock
1982	4-monatiges vorklinisches Praktikum, Urologische Universitätsklinik Rostock
1982-1988	Studium der Humanmedizin, Universität Rostock (Abschlußprädikat: gut)
1987	Praktisches Jahr (Innere Medizin, Chirurgie, Gynäkologie, Pädiatrie), Städtisches Krankenhaus Berlin-Friedrichshain
1988	Approbation als Arzt
1988-1993	Facharztausbildung, Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie, Städtisches Krankenhaus Berlin-Friedrichshain
1992	Dissertation zum Thema: „Die präoperative isovolämische Hämodilution bei elektiven chirurgischen Eingriffen am Magen" (Prädikat: „cum laude“) Medizinische Fakultät der Humboldt-Universität zu Berlin
1990/91	Stipendiat Boehringer Ingelheim-Stiftung, 3-monatiger Forschungsaufenthalt, Clinical Research Centre/Northwick Park Hospital London
1992	2-monatiges Praktikum (Kinderanästhesie), Klinikum Berlin-Buch
1992	3-monatiges Praktikum (Kardioanästhesie), Deutsches Herzzentrum Berlin
1993	Anerkennung als Arzt für Anaesthesiologie

1993	3-monatiger Forschungsaufenthalt, Institut für Physiologische Chemie, Universitätsklinikum Essen
1993	Beginn der Tätigkeit als wissenschaftlicher Mitarbeiter und Arzt für Anaesthesiologie, Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der Charité Berlin
1997	Ernennung zum Oberarzt an der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der Charité Berlin
1997	Anerkennung der Zusatzbezeichnung „Rettungsmedizin“ durch die Ärztekammer Berlin
2000	Mitglied im Prüfungsausschuß der Ärztekammer Berlin (Ärztliche Weiterbildung für das Fach Anaesthesiologie)
2000	Zentraler OP-Koordinator der Charité Berlin, Campus Mitte

Eidestattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, daß die vorliegende Arbeit von mir selbst und ohne unzulässige Hilfe Dritter verfaßt wurde, auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben sind. Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Medizinischen Fakultät ein Habilitationsverfahren beantragt, noch die vorliegende Arbeit als Habilitationsschrift vorgelegt.